

Best Available Copy

Novel acetylenic prostaglandin analogs

Patent number: DE2517771

Publication date: 1976-10-28

Inventor: SKUBALLA WERNER DR; RADUECHEL BERND DR; VORBRUEGGEN HELMUT DR; SCHILLINGER ECKEHARD DR; ELGER WALTER DR; LOGE OLAF DR

Applicant: SCHERING AG

Classification:

- **International:** C07C177/00

- **european:** C07C405/00; C07D307/93B1

Application number: DE19752517771 19750418

Priority number(s): DE19752517771 19750418

Also published as:

- US4073934 (A1)
- NL7604016 (A)
- LU74763 (A)
- JP51131860 (A)
- GB1549047 (A)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE2517771

Abstract of corresponding document: **US4073934**

Optically active and racemic prostaglandin derivatives of the formula wherein R1 is -OR5; -NHSO₂CH₃; or -O-CH₂-U-V; R5 is hydrogen, alkyl, aryl, or a heterocyclic group; U is a direct bond, carbonyl or carboxyloxy; and V is phenyl substituted by 1-3 phenyl, alkoxy of 1-2 carbon atoms, or halogen, preferably bromine; R2 is hydrogen or alkyl of 1-5 carbon atoms; R3 is alkyl, substituted or unsubstituted cycloalkyl, straight-chain or branched alkyl of 1-5 carbon atoms substituted by aryl or substituted aryl, when R1 is as above; or R3 is aryl or substituted aryl group when R1 is -OR5', -NHSO₂CH₃, or -O-CH₂-U-V and R5' is aryl or a heterocyclic group and U and V are as above; R4 is hydrogen or an ether or acyl residue; A is -CH₂-CH₂- or cis-CH=CH-; B is -CH₂-CH₂- or trans-CH=CH-; D is a direct bond, oxygen, or sulfur; Z is carbonyl or >CH OR4 wherein OR4 is in the alpha - or beta -position; and X Y is when Z is >CH OR4-, or -CH=CH- when Z is carbonyl; AND, WHEN R1 is hydroxy, the physiologically compatible salts thereof with bases, have more prolonged activity than naturally-occurring prostaglandins.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(5)

⑯ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 25 17 771 A

⑯

Offenlegungsschrift 25 17 771

⑰

Aktenzeichen: P 25 17 771.3

⑱

Anmeldetag: 18. 4. 75

⑲

Offenlegungstag: 28. 10. 76 ✓

⑳

Unionspriorität:

⑳ ⑳ ⑳

㉑

Bezeichnung: Neue Prostaglandin-acetylen-analoga und Verfahren zu ihrer Herstellung

㉒

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

㉓

Erfinder: Skuballa, Werner, Dr.; Radüchel, Bernd, Dr.; Vorbrüggen, Helmut, Dr.; Schillinger, Eckehard, Dr.; Elger, Walter, Dr.; Loge, Olaf, Dr.; 1000 Berlin

DT 25 17 771 A 1

Berlin, den 17. April 1975

NACHGEREICHT

f. 1-220

Neue Prostaglandin-acetylen-analoga
und Verfahren zu ihrer Herstellung

2517771

Die Erfindung betrifft neue Prostaglandin-acetylen-analoga,
und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Es ist bekannt, daß die physiologischen Wirkungen der Prostaglandine sowohl im Säugetierorganismus als auch in vitro nur von kurzer Dauer sind, da sie rasch zu einer Vielzahl von pharmakologisch inaktiven Stoffwechselprodukten umgewandelt werden. Außerdem ist es bekannt, daß die natürlichen Prostaglandine an sich keine biologische Spezifität besitzen, die für einen Arzneistoff notwendig ist.

Es war daher wünschenswert, Prostaglandin-analoga mit einem den natürlichen Prostaglandinen vergleichbaren Wirkungsspektrum zu entwickeln und Strukturveränderungen vorzunehmen, durch die die Dauer und Selektivität der Wirksamkeit gesteigert wird.

Es wurde nun gefunden, daß Prostaglandinderivate mit einer Dreifachbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 16 und 17 überraschenderweise eine längere Wirkungsdauer, größere Selektivität und bessere Wirksamkeit als die natürlichen Prostaglandine besitzen.

Formular-Nr.: 1459

-2-

609844/1012

orstand: Dr. Christian Breuer · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hanns
arl Otto Mittelstenscheid · Dr. Gerhard Raspé · Dr. Horst Witzel
telfv.: Dr. Herbert Asmis
orsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
itz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
landesregister: AG Charlottenburg 53 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0361

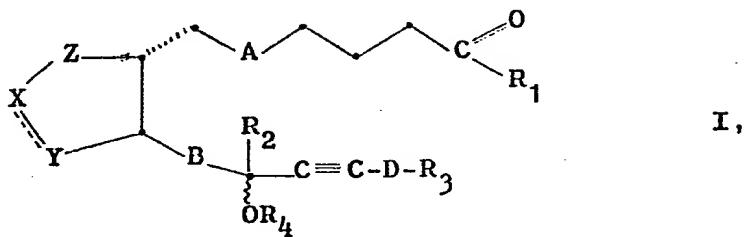
Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 102 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5039, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

R3 DE IV 2650

- 2 -

2517771

Die Erfindung betrifft optisch aktive und racemische Prostaglandin-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

R₁ eine der Gruppierungen -OR₅, -NHSO₂CH₃ oder -O-CH₂-U-V darstellt, wobei R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder heterocyclische Gruppe bedeutet, U eine direkte Bindung, eine Carbonyl- oder Carboxyloxygruppe und V einen durch ein oder mehrere Phenylgruppen, Alkoxygruppen mit 1 - 2 C-Atomen oder Halogenatome, vorzugsweise Bromatome, substituierten Phenylring darstellt,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 - 5 C-Atomen,

R₃ eine Alkylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Cycloalkylgruppe, eine durch gegebenenfalls substituiertes Aryl substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 - 5 C-Atomen, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet und

609844/1012

-3-

- 3 -

2517771

R_4 ein Wasserstoffatom oder einen Äther- oder Acylrest

darstellt und

A eine $-CH_2-CH_2-$ oder eine cis- $CH=CH$ -Gruppe

B eine $-CH_2-CH_2-$ oder eine trans- $CH=CH$ -Gruppe

D eine direkte Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefel-
atom und

Z eine Carbonylgruppe oder eine $\geq CH \sim OR_4$ -Gruppe, deren
 OR_4 -Rest α - oder β -ständig sein kann,

X...Y für $-CH_2-CH-$ oder $-CH_2-C-$ steht, wenn



Z eine $\geq CH \sim OR_4$ -Gruppe bedeutet, oder für

$-CH_2-CH-$ oder $-CH=CH-$ steht, wenn



Z eine Carbonylgruppe bedeutet,

und falls R_1 eine Hydroxygruppe darstellt, deren physio-
logisch verträgliche Salze mit Basen.

Als Alkylgruppen R_2 kommen gerad- und verzweigtketige Alkyl-
reste mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen in Betracht, wie beispiels-
weise Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-
und Pentyl-Gruppe. Bevorzugt ist die Methyl- und Äthylgruppe.

- 4 -

2517771

Als substituierte bzw. unsubstituierte Arylgruppen R₅ und R₃ kommen beispielsweise in Betracht: Phenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, die jeweils substituiert sein können durch 1 - 3 Halogenatome, eine Phenylgruppe, 1 - 3 Alkylgruppen mit jeweils 1 - 4 C-Atomen, eine Chlormethyl-, Fluormethyl-, Trifluormethyl-, Carboxyl-, Alkoxy- oder Hydroxygruppe.

Als Alkylgruppen R₅ und R₃ kommen gerad- und verzweigt-kettige, gesättigte und ungesättigte Alkylreste, vorzugsweise gesättigte, mit 1 - 10, insbesondere 1 - 6 C-Atomen, in Frage. Beispielsweise genannt seien Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Butenyl-, Isobutenyl-, Propenyl- und Pentenylgruppen.

Als heterocyclische Gruppen R₅ kommen 5- und 6-gliedrige Heterocyclen in Frage, die wenigstens ein Heteroatom, vorzugsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, enthalten. Beispielsweise genannt seien: 2-Furyl, 2-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl u.a.

-4a-

609844 / 1012

- 4 -

2517771

5

Die Cycloalkylgruppen R_3 können im Ring 4 - 10 Kohlenstoffatome enthalten. Die Ringe können durch Alkylgruppen mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein. Beispielsweise seien genannt Cyclopentyl, Cyclohexyl, Methyl-cyclohexyl und Adamantyl.

Als Äther- und Acylreste R_4 kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Als Ätherreste seien beispielsweise der Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuryl-, α -Äthoxyäthyl-, Trimethylsilyl- und Tri-p-xylyl-silylrest genannt.

Als Acylreste seien Säurereste mit vorzugsweise bis zu 7 Kohlenstoffatomen im Acylrest genannt, vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl und Benzoyl.

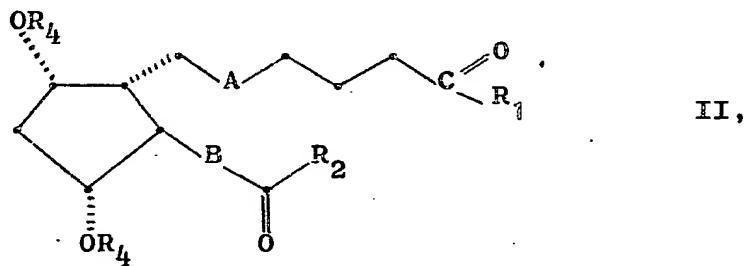
- 5 -
6

2517771

Zur Salzbildung sind anorganische und organische Basen geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Beispielsweise seien genannt Alkalihydroxide, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide, wie Calciumhydroxid, Ammoniak, Amine, wie Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, N-Methylglucamin, Morpholin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin usw.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der neuen 16,17-Acetylen-prostaglandine der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

R₁, R₂, R₄, A und B die oben beschriebene Bedeutung haben, mit einer metallorganischen Acetylenverbindung der allgemeinen Formel III

M—C≡C—D—R₃
609844/1012

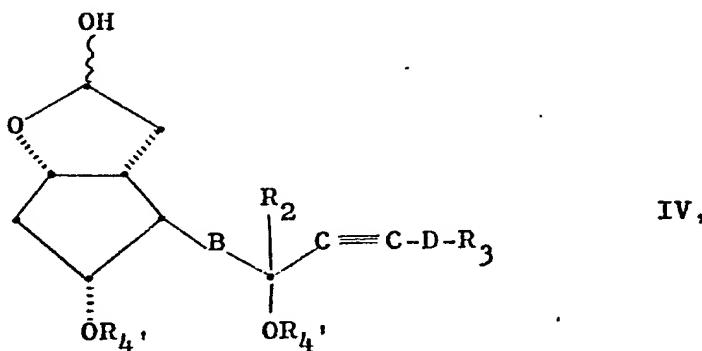
III,

- 6 -

2517771

worin R_3 und D die oben angegebene Bedeutung haben
und M einen metallhaltigen Rest bedeutet, umsetzt oder

b) ein Lactol der allgemeinen Formel IV



worin R_2 , R_3 , B und D die oben angegebene Bedeutung haben
und R_4 , einen Ätherrest darstellt, mit einem Wittig-Reagenz
der allgemeinen Formel V



worin Ph eine Phenylgruppe bedeutet und R_1 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und gegebenenfalls anschließend in beliebiger Reihenfolge eine freie Carboxy-Gruppe verestert oder eine veresterte Carboxy-Gruppe verseift und/oder eine 9-Keto-Gruppe reduziert und/oder eine 9-Keto-Verbindung unter Eliminierung der 11-Hydroxygruppe dehydratisiert und/oder eine 9-Hydroxy-Gruppe nach intermedärem Schutz der 11- und 15-Hydroxygruppe oxydiert und/oder eine 9-Hydroxy-Gruppe oder eine 11-Hydroxy-Gruppe ge-

- 7 -
8

2517771

gebenenfalls nach intermediärem Schutz der 15-Hydroxygruppe regioselektiv oxydiert und/oder eine freie OH-Gruppe funktionell abwandelt und/oder eine funktionell abgewandelte OH-Gruppe in Freiheit setzt und eine 1-Carboxy-Verbindung mit einer Base in ein physiologisch verträgliches Salz überführt und gegebenenfalls die Racemate trennt.

Die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II mit der metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel III erfolgt in an sich bekannter Weise in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wie zum Beispiel Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyäthan, vorzugsweise Diäthyläther. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen -100°C und 60°C , vorzugsweise bei -60°C bis -30°C durchgeführt.

Die Herstellung der für diese Umsetzung benötigten Verbindung der allgemeinen Formel III erfolgt durch Reaktion der entsprechenden terminalen Acetylen-Wasserstoff-Verbindung ($\text{M}=\text{H}$) mit einer metallorganischen Verbindung. Als metallorganische Verbindungen kommen zum Beispiel in Frage: Butyllithium, Methylolithium, Äthyllithium, Propyllithium, Phenyllithium, Methylmagnesiumbromid, Äthylmagnesiumbromid,

- 8/
9

2517771

Propylmagnesiumbromid, Butylmagnesiumbromid, vorzugsweise jedoch Butyllithium und Methylmagnesiumbromid.

Der Rest M der allgemeinen Formel III bedeutet demnach ein Alkalimetall oder eine Erdalkalihalogen-Gruppe. Vorzugsweise stellt M einen Lithium- oder Magnesium-brom-Rest dar.

Die Umsetzung der Lactole IV mit dem Wittig-Reagenz der allgemeinen Formel V, das man aus dem entsprechenden Phosphoniumbromid mit Methansulfinylmethylnatrium oder Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid herstellt, wird bei Temperaturen von 0°C - 100°C, vorzugsweise bei 20°C - 80°C, in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, vorgenommen. Das Wittig-Reagenz kann auch während der Reaktion aus 4-R₁-O-CO-triphenylbutylphosphoniumbromid mit Kalium-tert.-butylat freigesetzt werden.

Die Einführung der Estergruppe -OR₅ für R₁, bei welcher R₅ eine Alkylgruppe mit 1 - 10 C-Atomen darstellt, erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Die 1-Carboxyverbindungen werden beispielsweise mit Diazokohlenwasserstoffen in an sich bekannter Weise umgesetzt. Die Veresterung mit Diazokohlenwasserstoffen erfolgt zum Beispiel dadurch, daß man eine Lösung des Diazokohlenwasserstoffes in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Diäthyläther, mit

- 8 -

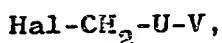
2517771

10

der 1-Carboxyverbindung in dem gleichen oder in einem anderen inerten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Methylenchlorid, vermischt. Nach beendeter Umsetzung in 1 bis 30 Minuten wird das Lösungsmittel entfernt und der Ester in üblicher Weise gereinigt.

Diazoalkane sind entweder bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (*Org. Reactions Bd. 8, Seiten 389-394 (1954)*).

Zur Einführung der Estergruppe $O-CH_2-U-V$ für R_1 wird die 1-Carboxyverbindung der allgemeinen Formel I mit einer Halogenverbindung der allgemeinen Formel



worin Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Brom, U eine direkte Bindung, eine Carbonyl- oder Carbonyloxygruppe und V einen durch ein oder mehrere Phenylgruppen, Alkoxygruppen mit 1 - 2 C-Atomen oder Halogenatome, vorzugsweise Bromatome, substituierten Phenylring darstellt, in Gegenwart eines halogenwasserstoffabspaltenden Mittels umgesetzt.

Als halogenwasserstoffabspaltende Mittel werden beispielsweise Silberoxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder Amine, wie Trimethylamin, Triäthylamin, Tributylamin, Trioctylamin und Pyridin, verwendet. Die Umsetzung mit der Halogenver-

609844/1012

2517771

- 10 -

11

bindung wird in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Aceton, Acetonitril, Dimethylacetamid, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid bei Temperaturen von -80°C bis +100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Zur Einführung der Estergruppe -OR₅ für R₁, bei welcher R₅ eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe darstellt, werden die 1-Carboxyverbindungen mit den entsprechenden Arylhydroxyverbindungen mit Dicyclohexylcarbodiimid in Gegenwart einer geeigneten Base, beispielsweise Pyridin oder Triäthylamin, in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt. Als Lösungsmittel kommen Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Chloroform, Essigester, Tetrahydrofuran, vorzugsweise Chloroform in Frage. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen -30°C und +50°C, vorzugsweise bei 10°C, durchgeführt.

Die Verseifung der Prostaglandinester wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt wie beispielsweise mit basischen Katalysatoren oder durch reduktive Spaltung.

Die Reduktion der 9-Ketogruppe zur Herstellung der entsprechenden F_B-Analoga (Z= >CHOH) erfolgt mit einem für die Reduktion von Ketonen geeigneten Reduktionsmittel wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Zinkborhydrid. Das

- 41 -

12

2517771

entstehende Epimerengemisch wird zum Beispiel in üblicher Weise durch Säulen- oder Schichtchromatographie getrennt.

Die Dehydratisierung der 9-Oxo-Verbindung, bei welcher die 11-Hydroxygruppe und ein Wasserstoffatom aus der 10-Stellung abgespalten werden zu einem Prostaglandin-A-Derivat, kann unter Bedingungen, wie sie dem Fachmann allgemein bekannt sind, durchgeführt werden. Im allgemeinen erfolgt die Dehydratisierung in einer Lösung einer organischen Säure, wie Essigsäure, oder einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, oder in einer Essigsäureanhydrid-Pyridin-Mischung bei Temperaturen zwischen 20°C und 80°C. Nach etwa 2 bis 17 Stunden ist die Reaktion beendet.

Die regioselektive Oxydation der 9-Hydroxygruppe (Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $R_2=\text{Alkyl}$, $Z=\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{C}}} \text{H}-$, $X\dots Y=\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}_2-\text{CH}}}-$) kann beispielsweise mit Silbercarbonat, Fetizon-Reagenz (Tetrahedron 29, 2867 (1973) oder Platin mit Sauerstoff (Adv. in Carbohydrate Chem. 17, 169 (1962) in einem inerten Lösungsmittel erfolgen. Als Lösungsmittel können Benzol, Toluol, Xylol, Essigester, Aceton, Tetrahydrofuran, Diäthyläther und Dioxan verwendet werden. Die Reaktionstemperaturen liegen zwischen 20°C und 110°C bei der Silbercarbonat- oder Fetizon-Oxydation, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels, bei der Oxydation mit Platin/Sauerstoff vorzugsweise bei 20° - 50°C.

- 12 -

13

2517771

Die regioselektive Oxydation der 11-Hydroxygruppe (Verbindungen der allgemeinen Formel I mit $R_2=\text{Alkyl}$, $Z= -\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}}}-$, $X=Y= \text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{OH}}{\text{CH}}}-$) kann beispielsweise mit Jones-Reagenz (J. Chem. Soc. 1953, 2555) bei -40°C bis $+20^\circ\text{C}$, vorzugsweise bei -10°C bis -30°C , oder mit Hilfe des Collins-Reagenz (Tetrahedron Letters 1968, 3363) in Methylenchloridlösung bei -20°C bis 30°C , vorzugsweise bei 0°C bis 20°C , erfolgen. Anstelle von Methylenchlorid können auch andere gegen das Oxydationsmittel inerte Lösungsmittel, wie Chloroform, Äthylenchlorid, Pyridin usw., verwendet werden.

Die Oxydation der 9-Hydroxygruppe kann auch nach intermedärem Schutz der 11- und 15-Hydroxygruppen, zum Beispiel durch Silylierung (Chem. Comm. 1972, 1120), erfolgen. Die Oxydation wird mit den üblichen Oxydationsmitteln durchgeführt, beispielsweise mit Jones-Reagenz.

Die Freisetzung der funktionell abgewandelten Hydroxygruppe zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach bekannten Methoden. Beispielsweise wird die Abspaltung von Ätherschutzgruppen in einer wäßrigen Lösung einer organischen Säure, wie zum Beispiel Essigsäure, Propionsäure u.a. oder in einer wäßrigen Lösung einer anorganischen Säure, wie zum Beispiel Salzsäure, durchgeführt. Zur Verbesserung der Löslichkeit wird zweckmäßigerweise ein mit Wasser mischbares inertes organisches Lösungsmittel zugesetzt. Geeignete organische

- 19 -

2517771

14

Lösungsmittel sind zum Beispiel Alkohole, wie Methanol und Äthanol, und Äther, wie Dimethoxyäthan, Dioxan und Tetrahydrofuran. Tetrahydrofuran wird bevorzugt angewendet. Die Abspaltung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und 80°C durchgeführt. Bei Verbindungen vom Prostaglandin E-Typ wird die Hydrolyse unterhalb 45°C durchgeführt, um die Bildung von Prostaglandin A-Verbindungen als Nebenprodukte zu vermeiden.

Die Verseifung der Acylgruppen erfolgt beispielsweise mit Alkali- oder Erdalkali-carbonaten oder -hydroxyden in einem Alkohol oder der wäßrigen Lösung eines Alkohols. Als Alkohole kommen aliphatische Alkohole in Betracht, wie zum Beispiel Methanol, Äthanol, Butanol usw., vorzugsweise Methanol. Als Alkalicarbonate und -hydroxyde seien Kalium- und Natriumsalze genannt, bevorzugt sind jedoch die Kaliumsalze. Als Erdalkalicarbonate und -hydroxyde sind beispielsweise geeignet Calciumcarbonat, Calciumhydroxyd und Bariumcarbonat. Die Umsetzung erfolgt bei -10°C bis 70°C, vorzugsweise bei 25°C.

Die funktionelle Abwandlung der freien OH-Gruppen erfolgt nach den dem Fachmann bekannten Methoden. Zur Einführung der Ätherschutzgruppen wird beispielsweise mit Dihydropyran in Methylenechlorid oder Chloroform unter Verwendung eines sauren Kondensationsmittels, wie zum Beispiel p-Toluolsul-

- 12 x -
15

2517771

fonsäure, umgesetzt. Das Dihydropyran wird im Überschuß angewandt, vorzugsweise in der 4- bis 10fachen Menge des theoretischen Bedarfs. Die Umsetzung ist normalerweise bei 0°C - 30°C nach 15 - 30 Minuten beendet.

Die Einführung der Acylschutzgruppen erfolgt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit einem Carbonsäurederivat, wie zum Beispiel Säurechlorid, Säureanhydrid u.a., umsetzt.

Die Prostaglandinderivate der allgemeinen Formel I mit R₁ in der Bedeutung einer Hydroxygruppe können mit geeigneten Mengen der entsprechenden anorganischen Basen unter Neutralisierung in Salze überführt werden. Beispielsweise erhält man beim Lösen der entsprechenden PG-Säuren in Wasser, welches die stöchiometrische Menge der Base enthält, nach Abdampfen des Wassers oder nach Zugabe eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, zum Beispiel Alkohol oder Aceton, das feste anorganische Salz.

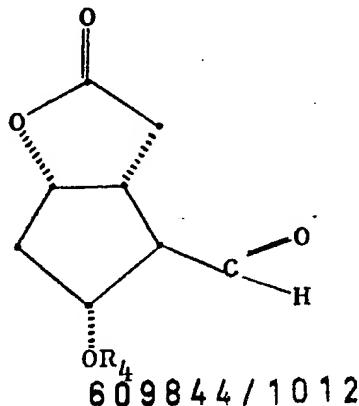
- 14 -
16

2517771

Zur Herstellung eines Aminsalzes, die in üblicher Weise erfolgt, wird die PG-Säure zum Beispiel in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise Äthanol, Aceton, Diäthyläther oder Benzol gelöst und mindestens die stöchiometrische Menge des Amins dieser Lösung zugesetzt. Dabei fällt das Salz gewöhnlich in fester Form an oder wird nach Verdampfen des Lösungsmittels in üblicher Weise isoliert.

Die Trennung der Racemate erfolgt nach an sich bekannten Methoden wie durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Base, beispielsweise Dihydroabietylamin, Amphetamin, Chinin u.a.

Die als Ausgangsverbindungen dienenden Verbindungen der allgemeinen Formel II können hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise einen Aldehyd der allgemeinen Formel VI (E.J. Corey et al. J. Amer. Chem. Soc. 91, 5675 (1969); E.W. Yankee et al. J. Amer. Chem. Soc. 96, 5865 (1974)

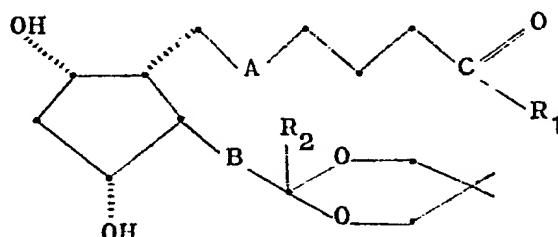


- 15 -

2517771

17

worin R_4 die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem Phosphoran oder einem Phosphonat in einer Wittig-Reaktion umgesetzt. Man erhält eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung, deren Doppelbindung gewünschtenfalls in 13,14-Stellung (PG-Numerierung) hydriert werden kann. Die Carbonylgruppe wird katalysiert und anschließend wird mit Diisobutylaluminiumhydrid das Lacton zum Lactol reduziert. Dieses wird mit einem Wittig Reagenz zu Verbindungen der allgemeinen Formel VII



VII,

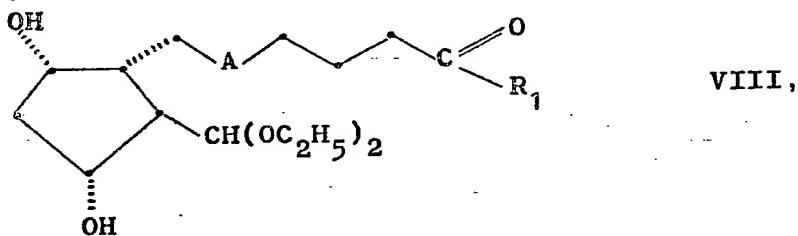
worin R_1 , R_2 , A und B die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt und gegebenenfalls die 5,6-Doppelbindung (PG-Numerierung) hydriert und/oder die 1-Carboxygruppe verestert. Die anschließende Hydrolyse der Ketale der allgemeinen Formel VII führt zu den Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II, deren 9- und 11-ständige Hydroxylgruppen gegebenenfalls veräthert oder verestert werden. Die Veresterung der 9- und 11-ständigen Hydroxylgruppen erfolgt unter den dem Fachmann bekannten Bedingungen, beispielsweise mit einem Säurechlorid oder einem Säureanhydrid in Pyridin.

- 18 -

2517771.

18

Ein weiterer Zugang zu den Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II ist dadurch gegeben, daß man in an sich bekannter Weise einen Aldehyd der allgemeinen Formel VI mit Orthoameisensäuretriäthylester und Äthanol in Gegenwart eines sauren Katalysators zum Acetal umsetzt und dieses anschließend mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Lactol reduziert. Das Lactol wird mit einem Wittig-Reagenz der allgemeinen Formel V zu Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



worin R_1 und A die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt, gegebenenfalls nach Hydrierung der 5,6-Doppelbindung (PG-Numerierung) und/oder Veresterung der 1-Carboxy-Gruppe.

-17-

609844/1012

- 17 -

2517771

19

Nach Schutz der 9- und 11-ständigen Hydroxygruppe wird das Acetal der allgemeinen Formel VIII zum Aldehyd hydrolysiert. Der so erhaltene Aldehyd wird mit einem Phosphoran oder einem Phosphonat in einer Wittig-Reaktion zu der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II umgesetzt, deren 9- und 11-ständige Hydroxylgruppen gegebenenfalls veräthert oder verestert und/oder deren 13,14-Doppelbindung (PG-Numerierung) gegebenenfalls hydriert werden.

Das als Ausgangsverbindung eingesetzte Lactol der allgemeinen Formel IV kann hergestellt werden, indem man einen Aldehyd der allgemeinen Formel VI mit einem Phosphoran oder Phosphonat in einer Wittig-Reaktion zu einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung umsetzt, deren Doppelbindung gewünschtenfalls in 13,14-Stellung (PG-Numerierung) hydriert werden kann. Die Umsetzung der Carbonylverbindung mit einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel III führt zu epimeren C₁₅-Alkoholen (PG-Numerierung), deren Epimeren nach den üblichen Methoden leicht trennbar sind. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch bei Temperaturen zwischen -100°C und 60°C, vorzugsweise bei -60°C bis -30°C, durchgeführt. Anschließend können gewünschtenfalls Schutzgruppen eingeführt werden. Das so erhaltene Lacton wird mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Lactol der allgemeinen Formel IV reduziert.

- 16 -
20

2517771

Die neuen Prostansäurederivate der allgemeinen Formel I sind wertvolle Pharmaka, da sie bei ähnlichem Wirkungsspektrum eine wesentlich stärkere und vor allem wesentlich längere Wirkung aufweisen als die entsprechenden natürlichen Prostaglandine.

Die neuen Prostaglandin-Analoga vom E-, D- und F-Typ wirken sehr stark luteolytisch, d.h. zur Auslösung einer Luteolyse benötigt man wesentlich geringere Dosierungen als bei den entsprechenden natürlichen Prostaglandinen.

Auch zur Auslösung von Aborten sind wesentlich geringere Mengen der neuen Prostaglandin-Analoga im Vergleich zu den natürlichen Prostaglandinen erforderlich.

Bei der Registrierung der isotonischen Uteruskontraktion an der narkotisierten Ratte und am isolierten Rattenuterus zeigt sich, daß die erfindungsgemäßen Substanzen wesentlich wirksamer sind und ihre Wirkungen länger anhalten als bei den natürlichen Prostaglandinen.

Die neuen Prostansäurederivate sind geeignet, nach einmaliger intrauteriner Applikation eine Menstruation zu induzieren oder eine Schwangerschaft zu unterbrechen. Sie eignen sich ferner zur Synchronisation des Sexualzyklus bei weiblichen Säugetieren wie Affen, Kaninchen, Rindern, Schweinen usw.

- 19 -

21

2517771

Die gute Wirkungsdissoziation der erfindungsgemäßen Substanzen zeigt sich bei der Untersuchung an anderen glattmuskulären Organen, wie beispielsweise am Meerschweinchen-Ileum oder an der isolierten Kaninchen-Trachea, wo eine wesentlich geringere Stimulierung zu beobachten ist als durch die natürlichen Prostaglandine.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe der PG E-Reihe zeigen an der isolierten Kaninchen-Trachea *in vitro* bronchodilatorische Wirkung und hemmen stark die Magensäuresekretion und wirken regulierend bei Herzrhythmusstörungen. Die neuen Verbindungen der PG A- und PG E-Reihe senken ferner den Blutdruck und wirken diuretisch.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe der F-Reihe wirken weniger bronchokonstriktorisch als natürliches Prostaglandin $F_{2\alpha}$, was für ihre therapeutische Anwendung von großem Vorteil ist. Für die medizinische Anwendung können die Wirkstoffe in eine für die Inhalation, für orale oder parenterale Applikation geeignete Form überführt werden. Zur Inhalation werden zweckmäßigerweise Aerosol- oder Spraylösungen hergestellt.

Für die orale Applikation sind beispielsweise Tabletten, Dragees oder Kapseln geeignet.

- 20 -
22
2517771

Für die parenterale Verabreichung werden sterile, injizierbare, wässrige oder ölige Lösungen benutzt.

Die Erfindung betrifft damit auch Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der allgemeinen Formel I und üblicher Hilfs- und Trägerstoffe.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sollen in Verbindung mit den in der Galenik bekannten und üblichen Hilfsstoffen, zum Beispiel zur Herstellung von Präparaten zur Auslösung eines Abortes, zur Zyklussteuerung oder zur Einleitung einer Geburt dienen. Für diesen Zweck können sterile, wässrige Lösungen, die 0,01 - 10 µg/ml der aktiven Verbindung enthalten, als intravenöse Infusion angewendet werden. Zur Herstellung wässriger isotonischer Lösungen sind die Säuren und Salze der allgemeinen Formel I besonders geeignet. Zur Steigerung der Löslichkeit können Alkohole, wie Äthanol, Äthylenglykol und Propylenglykol, hinzugefügt werden.

- 21 -
23

2517771

B e i s p i e l 1

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 2,0 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester in 80 ml absolutem Methanol gab man 1,9 g wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Man versetzte mit Äther, schüttelte mit Sole, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Das Rohprodukt (1,9 g) wurde durch Schichtchromatographie an Kieselgelplatten (Äther) in die beiden 15R und 15S-Epimeren getrennt. Man erhielt 385 mg der 15R-konfigurierten Titelverbindung und als unpolarere Komponente 425 mg der 15S-konfigurierten Titelverbindung als farblose Öle.

15R-konfigurierte Titelverbindung:

DC (Äther) Rf-Wert 0,11

IR (Chloroform): 3595, 3450 (breit), 3000, 2935, 2230, 1725, 1598, 1488, 1435, 970, 915 /cm

UV (in Methanol) $\lambda_{\text{max}}(\varepsilon)$: 205 (33800), 232 (12200) Schulter, 240 (15900), 251 (14700), 265 (2940), 272 (3040), 279 (2870)

- 22 -
24

2517771

15S-konfigurierte Titelverbindung:

DC (Äther) Rf-Wert 0,15

IR (Chloroform): 3595, 3450 (breit), 3000, 2935, 2230, 1725,
1598, 1488, 1435, 970, 915 /cm

UV (in Methanol) $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$: 205 (33500), 232 (12050) Schulter,
240 (15800), 251 (14650), 265 (2935), 272 (3040), 279 (2860)

Die Festlegung der Konfiguration an C-15 erfolgte durch Polarisitätsvergleich mit den entsprechenden natürlichen Prostaglandinen, bei denen stets das polarere Epimere eine 15α -Hydroxygruppe und das unpolarere eine 15β -Hydroxygruppe trägt. Deshalb wird hier und im Folgenden der unpolarer Komponente die 15S-Konfiguration (entspricht der 15β -Hydroxygruppe) und der polareren Komponente die 15R-Konfiguration (entspricht der 15α -Hydroxygruppe) zugeordnet.

Das Ausgangsmaterial für die obigen Titelverbindungen wurde wie folgt hergestellt:

1 a) Dimethylacetylphosphonat

Zu einer Lösung von 109,6 g Jodaceton in 75 ml Benzol tropfte man bei $50 - 65^\circ\text{C}$ 72,1 g Trimethylphosphit und destillierte das dabei gebildete Methyljodid kontinuierlich ab. Anschließend erhitzte man eine Stunde unter Rückfluß und erhielt nach Destillation bei 15 Torr und $128 - 135^\circ\text{C}$ 55 g Dimethylacetylphosphonat als klare farblose Flüssigkeit.

- 25 -
25

2517771

1 b) (1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-3-oxo-1-butenyl]-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on

Zu einer Mischung aus 1,46 g Natriumhydridsuspension (50 %ig) in Mineralöl und 175 ml Dimethoxyäthan tropfte man bei 20°C unter Argon eine Lösung von 5,1 g Dimethyl-acetylphosphonat in 30 ml Dimethoxyäthan, setzte 1,3 g Lithiumchlorid zu und rührte zwei Stunden. Zu dieser Mischung tropfte man nun eine Lösung von 8,3 g (1S,5R,6R,7R)-6-Formyl-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on [J. Amer. Chem. Soc. 96, 5865 (1974)] in 60 ml Tetrahydrofuran bei -10°C und rührte 2 Stunden bei -10°C. Nach Neutralisieren mit Eisessig versetzte man mit Wasser, extrahierte mit Äther, schüttelte die Ätherphase mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhielt man mit Äther 6,80 g der Titelverbindung als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 62 - 63°C.

1 c) (1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylendioxy)-1-butenyl]-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on

1,50 g des nach 1 b) hergestellten Ketons, 0,9 g 2,2-Dimethyl-propan-1,3-diol, 15 mg p-Toluolsulfonsäure in 60 ml Benzol erhitzte man 1 Stunde unter Rückfluß mit einem Wasserabscheider. Nach dem Abkühlen verdünnte man

- 24 -
26

2517771

mit Äther und schüttelte nacheinander mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Sole, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Filtration über Kieselgel mit Äther/Hexan-Gemischen und Umkristallisation aus Methylenchlorid/Isopropyläther erhielt man 1,3 g farblose Kristalle der Titelverbindung, Schmelzpunkt 132°C.

1 d) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4-[(E)-3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-1-butenyl]-2,5-dihydroxy-perhydrocyclopenta[b]furan
Zu einer auf -60°C gekühlten Lösung von 8,50 g der nach 1 c) hergestellten Verbindung in 450 ml Toluol tropfte man unter Argon 85 ml einer 20 %igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol, rührte 30 Minuten bei -60°C und beendete die Reaktion durch tropfenweise Zugebung von Isopropanol. Anschließend versetzte man mit 42 ml Wasser, rührte 2 Stunden bei +10°C, verdünnte mit Methylenchlorid und filtrierte vom Niederschlag ab. Nach Filtration des Eindampfrückstandes über wenig Kieselgel erhielt man mit Äther 6,1 g (97,6 % der Theorie) der Titelverbindung als farblose Kristalle. Schmelzpunkt 119°C.

-25-

609844/1012

- 25 -

27

2517771

1 e) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Dihydroxy-15,15-/(2,2-dimethyl)-trimethylenedioxy]-17,18,19,20-tetranorprostadiensäuremethylester

Zu einer Lösung von 53,5 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in 200 ml Dimethylsulfoxid tropfte man 212 ml einer Lösung von Methansulfinylmethylnatrium in Dimethylsulfoxid (DMSO) (Herstellung: Man löste 10,6 g 50 %ige Natriumhydridsuspension in 212 ml DMSO während einer Stunde bei 70 - 75°C) und rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur. Diese rote Ylenlösung tropfte man zu einer Lösung von 6,0 g des nach 1 d) erhaltenen Lactols in 100 ml DMSO und rührte 2 Stunden bei 50°C. Anschließend destillierte man weitgehend das DMSO im Vakuum ab, versetzte mit 250 ml Eiswasser und extrahierte dreimal mit Äther. Dieser Ätherextrakt wurde verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit 10 %iger Zitronensäurelösung auf pH5 angesäuert und viermal mit einer Mischung aus Hexan/Äther (1+2) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Dabei erhielt man 12 g eines Rohproduktes, welches ohne weitere Reinigung in 200 ml Methylenchlorid mit 80 ml einer ätherischen Diazomethanlösung (siehe Organikum, S. 528) verestert wurde. Nach Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel erhielt man mit Äther 6,80 g der Titelverbindung als

- 26 -

2517771

28

farbloses Öl.

DC (Äther/Dioxan 9+1) Rf-Wert 0,49

IR (in Chloroform): 3600, 2950, 1730, 970 /cm

NMR (in DMSO-d₆)

δ: 0,7 (3H,s); 1,10 (3H,s);
1,3 (3H,s); 2,20 (2H,t);
3,60 (3H,s); 5,2 - 5,75 (4H,m)

1 f) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Dihydroxy-15-oxo-17,18,
19,20-tetranor-prostadiensäuremethylester

6,2 g der nach Beispiel 1 e) hergestellten Verbindung rührte man 4 Stunden bei 50°C in 100 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10). Anschließend dampfte man im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Äther auf, schüttelte nacheinander mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Filtration über Kieselgel erhielt man mit Äther/Essigester (8+2) 4,5 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Dioxan 9+1) Rf-Wert 0,28

IR (in Chloroform): 3600, 3450, 2955, 1725, 1692, 1670, 1623, 978 /cm

- 27 -
29

2517771

1 g) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-oxo-
17,18,19,20-tetranor-prostadiensäuremethylester

Eine Lösung aus 4,50 g des nach Beispiel 1 f) hergestellten Ketons und 20 ml Pyridin versetzte man mit 9 ml Benzoylchlorid und ließ 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Anschließend versetzte man mit Eiswasser, rührte 2 Stunden bei Raumtemperatur, extrahierte mit Äther, schüttelte den Ätherextrakt nacheinander mit 10 %iger Schwefelsäure, 5 %iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Filtration über Kieselgel erhielt man mit Äther/Hexan (8+2) 4,26 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3) Rf-Wert 0,18

IR (in Chloroform): 3030, 3000, 2955, 1715, 1672, 1625
1600, 1583, 1589, 1450, 1265, 1024, 978 /cm

1 h) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-
hydröxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-
16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung aus 2,89 g der nach Beispiel 1 g) hergestellten Verbindung und 205 ml Tetrahydrofuran (absolutem) und 145 ml Äther (absolutem) tropfte man bei -70°C unter Argon 60 ml einer Lithiumphenylacetylidlösung (Herstellung:

Zu einer Lösung aus 2,24 g Phenylacetylen in 49 ml Tetrahydrofuran tropfte man bei 0°C 11 ml einer ca. 2 m Butyl-

- 28 -
30

2517771

lithiumlösung in Hexan und rührte 5 Minuten bei 0°C).

Man rührte 30 Minuten bei -70°C, versetzte mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit Äther, schüttelte die organische Phase mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Hexan/Äther (6+4) 2,33 g (67,5 % der Theorie) der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther) Rf-Wert 0,51

IR (in Chloroform): 3580, 3030, 3000, 2955, 2945, 2240 (schwach), 1716, 1602, 1585, 1450, 1270, 1050, 973 /cm

NMR (in DMSO-d₆) δ: 7,2 - 8,1 (15H,m);
5,6 - 6,0 (4H,m);
5,1 - 5,5 (2H,m);
3,55 (3H,s);
1,53 (3H,s).

B e i s p i e l 2

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 400 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(acetoxy)-15-hydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-

2517771

- 29 -

31

16-in-säuremethylester in 20 ml absolutem Methanol gab man 280 mg wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Man verdünnte mit Äther, schüttelte mit Sole, trocknete über Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Durch Schichtchromatographie an Kieselgelplatten (Äther) trennte man die beiden 15R und 15S Epimeren. Dabei erhielt man 134 mg der 15R-konfigurierten (entspricht 15 α -hydroxy) Titelverbindung und als unpolarere Komponente 120 mg der 15-S-konfigurierten (entspricht 15 β -hydroxy) Titelverbindung als farblose Öle.

DC (Äther) 15 R: Rf-Wert 0,10

15 S: Rf-Wert 0,13

IR (in Chloroform) 15R-Titelverbindung: 3600, 3450, 3000, 2937, 2235, 1725, 1600, 970 /cm

Die 15S-Titelverbindung zeigte ein nahezu identisches IR-Spektrum.

Das Ausgangsmaterial für die obigen Titelverbindungen wurde wie folgt hergestellt:

2 a) (1S,5R,6R,7R)-6-Diäthoxymethyl-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on

8,60 g (1S,5R,6R,7R)-6-Formyl-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on [J. Amer. Chem. Soc. 96, 5865 (1974)], 33 ml Orthoameisensäuretriäthylester, 95 mg p-Toluolsulfonsäure in 33 ml absolutem Äthylalkohol rührte man 1,5 Stunden bei 20°C unter Argon, verdünnte anschließend

609844/1012

- 30 -

2517771

- 36 -
32

mit Äther, schüttelte nacheinander mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Dabei erhielt man 10,8 g der Titelverbindung als dünnenschichtchromatographisch völlig einheitliches Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,74

IR (in Chloroform): 2975, 2930, 2880, 1765, 1712, 1601, 1583, 1450, 1275 /cm

2 b) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4-Diethoxymethyl-perhydro-cyclopenta[b]furan-2,5-diol

Zu einer auf -60°C gekühlten Lösung von 11,2 g der nach 2 a) erhaltenen Verbindung in 300 ml Toluol tropfte man unter Argon 112 ml einer 20 %igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol, rührte 30 Minuten bei -60°C und beendete die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 10 ml Isopropanol. Anschließend versetzte man mit 56 ml Wasser, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, rührte noch 30 Minuten, verdünnte mit Methylenechlorid und filtrierte vom Niederschlag ab. Nach Filtration des Eindampfrückstandes über Kieselgel erhielt man mit Äther 6,63 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther) Rf-Wert 0,16

IR (in Chloroform): 3600, 3400 (breit), 2978, 2935, 2878, 1115, 1055, 1000 /cm

- 31 -
33

2517771

2 c) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Dihydroxy-13,13-diäthoxy-
14,15,16,17,18,19,20-heptanor-prostensäuremethylester

Zu einer Lösung von 53,5 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in 170 ml DMSO tropfte man 230 ml einer Lösung von Methansulfinylmethylnatrium in DMSO (Herstellung siehe Beispiel 1 c) und rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur unter Argon. Die rote Ylenlösung tropfte man zu einer Lösung von 6,6 g des nach 2 b) erhaltenen Lactols in 60 ml DMSO und rührte 2 Stunden bei 48°C. Man gab auf Eiswasser, extrahierte dreimal mit Äther und verwarf diesen Äther-extrakt. Die wäßrige Phase wurde mit 10 %iger Zitronensäurelösung auf pH 5 angesäuert und fünfmal mit einer Mischung aus Äther/Hexan (2+1) extrahiert. Dieser organische Extrakt wurde mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Dabei erhielt man 12,4 g eines Rohproduktes, welches ohne weitere Reinigung in 200 ml Methylenchlorid mit 140 ml einer ätherischen Diazomethanlösung (siehe Organikum, S. 528) verestert wurde. Nach Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel erhielt man mit Äther 6,25 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,39

IR: 3600, 3520 (breit), 2975, 2930, 2875, 1730, 1600, 1055, 1005 /cm

-32-

609844/1012

- 92 -
34

2517771

2 d) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(acetoxy)-13,13-diäthoxy-
14,15,16,17,18,19,20-heptanor-prostensäuremethylester

2 g des nach 2 c) hergestellten Diols in 4 ml Pyridin versetzte man mit 2 ml Essigsäureanhydrid und ließ 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Anschließend versetzte man mit Wasser, extrahierte mit Äther, schüttelte den organischen Extrakt nacheinander mit 5 %iger Schwefelsäure, 5 %iger Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Dabei erhielt man 2,30 g der dünnenschichtchromatographisch völlig einheitlichen Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,87

NMR (in DMSO-d₆) δ: 1,12 (3H,t); 1,15 (3H,t); 1,99 (3H,s); 2,02 (3H,s); 3,60 (3H,s); 4,52 (1H,d); 4,85 - 5,07 (2H,m); 5,23 - 5,42 (2H,m).

2 e) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(acetoxy)-12-formyl-
13,14,15,16,17,18,19,20-octanor-prostensäuremethylester

2,20 g der nach Beispiel 2 d) hergestellten Verbindung rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur in 40 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) und dampfte im Vakuum zur Trockne. Dabei erhielt man 2,05 g der dünnenschichtchromatographisch einheitlichen Titelverbindung als hellgelbes Öl.

DC (Äther) Rf-Wert 0,71

IR: 2958, 2730, 1730 (breit), 1245
609844/1012

- 25 -
35

2517771

2 f) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(acetoxy)-15-oxo-
16,17,18,19,20-pentanor-prostadiensäuremethylester

Eine Mischung aus 2,0 g des nach Beispiel 2 e) erhaltenen Aldehyds, 1,72 g Formylmethylentriphenylphosphoran (J. Chem. Soc. 1961, 2130), 20 mg Benzoësäure und 50 ml Benzol rührte man 48 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Nach Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel mit Äther/Hexan (8+2) erhielt man 980 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,42

IR: 2955, 2855, 2740, 1730, 1687, 1640, 1435, 1375, 1240, 970 /cm

NMR (in CDCl_3) δ : 2,08 (3H, s); 2,13 (3H, s); 3,66 (3H, s); 4,8 - 5,5 (4H, m); 6,15 (1H, J=15+7Hz, dd); 6,75 (1H, J=15+7Hz, dd); 9,54 (1H, J=7Hz, d).

2 g) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(acetoxy)-15-hydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinorprostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 1,90 g der nach Beispiel 2 f) erhaltenen Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran (absolut) und 100 ml Äther (absolut) tropfte man bei -70°C unter Argon 60 ml einer Lithiumphenylacetylidlösung (Herstellung: Zu einer Lösung von 2,24 g Phenylacetylen in 49 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfte man bei 0°C 11 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan). Man

2517771

- 34 -

36

rührte 60 Minuten bei -70°C, versetzte mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit je 100 ml Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit je 60 ml Wasser, trocknete über Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Hexan/Äther (6+4) 1,40 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,47

IR: 3580, 3030, 2998, 2955, 2238, 1730, 978 /cm

B e i s p i e l 3

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-

dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

260 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-11,15-Bis-(tetrahydropyranloxy)-9-hydroxy-18,18-dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säure wurden in 9 ml eines Gemisches aus Essigsäure/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) 3 Stunden bei 25°C gerührt und anschließend im Vakuum eingedampft. Nach Säulenchromatographie an 15 g Kieselgel mit Chloroform/Äthanol (4+1) erhielt man 120 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Benzol/Dioxan/Eisessig 20/20/1): Rf-Wert 0,27

IR: 3600, 3300 (breit), 3000, 2940, 2235, 1710 (breit),
970 /cm.

609844/1012

- 35 -

2517771

3)

Das Ausgangsmaterial für die obige Titelverbindung wurde wie folgt hergestellt:

3 a) (1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-Prop-1-en-3-al-1-yl]-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on

Eine Mischung aus 3 g (1S,5R,6R,7R)-6-Formyl-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on, 3,9 g Formylmethylen-triphenylphosphoran, 50 ml Benzol und 20 ml Methylenchlorid rührte man 48 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Nach Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel mit Äther/Hexan (8+2) erhielt man 2,05 g der Titelverbindung als gelbliches Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,35

IR: 2950, 2740, 1765, 1710, 1690, 1640, 975 /cm

3 b) (1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-(3R)-6,6-Dimethyl-3-hydroxy-hept-1-en-4-in-1-yl]-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on und

(1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-(3S)-6,6-Dimethyl-3-hydroxy-hept-1-en-4-in-1-yl]-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on

Zu einer Lösung von 6 g der nach Beispiel 3 a) erhaltenen Verbindung in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran und 150 ml absolutem Äther tropfte man bei -70°C unter Argon 70 ml einer Lithium-tert.-butylacetylidlösung (Herstellung:

Zu einer Lösung von 1,70 g tert.-Butylacetylen in 50 ml

2517771.

- 36 -
38

absolutem Tetrahydrofuran tropft man bei -70°C unter Argon 10,5 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und röhrt 10 Minuten bei -70°C). Man rührte 30 Minuten bei -70°C, versetzte mit 150 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit je 150 ml Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit je 80 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Äther/Hexan (8+2) erhielt man zunächst 1,80 g der 15R-(entspricht 15α-hydroxy)-Titelverbindung und als polarere Komponente 1,91 g der 15S-(entspricht 15β-hydroxy)-Titelverbindung (entspricht Prostaglandinnummernierung) als farblose Öle.

DC (Äther): (15R) Rf-Wert 0,26

(15S) Rf-Wert 0,24

IR (Chloroform): (15R): 3600, 2985, 2938, 2240, 1770,
1715, 1603, 1585, 973 /cm

(15S): 3600, 2987, 2940, 2240, 1770,
1715, 1603, 1585, 973 /cm

3 c) (1S,5R,6R,7R)-6-/(E)-(3R)-6,6-Dimethyl-3-hydroxy-hept-1-en-4-in-1-yl/-7-hydroxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on

Zu einer Lösung von 780 mg des nach 3 b) erhaltenen α-Alkohols in 40 ml absolutem Methanol gab man 290 mg wasserfreies Kaliumcarbonat und röhrt 3 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon, setzte dann 40 ml 0,1 n

2517771

- 27 -
39

Salzsäure hinzu, verdünnte mit 150 ml gesättigter Kochsalzlösung, extrahierte dreimal mit je 100 ml Essigester, schüttelte zweimal mit je 50 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Den Rückstand chromatographierte man an Kieselgel (Äther/Essigester 7+3), wobei man 510 mg der Titelverbindung als farbloses Öl erhielt.

DC (Äther/Dioxan 9+1): Rf-Wert 0,26

IR: 3600, 3300, 2998, 2238, 1770, 978 /cm

3 d) (1S,5R,6R,7R)-6-[(E)-(3R)-6,6-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hept-1-en-4-in-1-yl]-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on

480 mg der nach Beispiel 3 c) hergestellten Verbindung, 1,20 ml frisch destilliertes Dihydropyran, 20 mg p-Toluolsulfonsäure in 15 ml absolutem Methylenchlorid rührte man 30 Minuten bei 5°C unter Argon. Nach Verdünnen mit 150 ml Methylenchlorid schüttelte man mit 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit je 50 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum zur Trockne. Nach Filtration des Rückstandes über Kieselgel mit Äther/Hexan (7+3) erhielt man 505 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,52

IR: 2998, 2238, 1770, 978 /cm

2517771

- 38 -
40

3 e) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4-/(E)-(3R)-6,6-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hept-1-en-4-in-1-yl/7-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-perhydrocyclopenta/b/furan-2-ol

Zu einer auf -60°C gekühlten Lösung von 500 mg des nach 3 d) hergestellten Bis-(tetrahydropyranyläthers) in 30 ml Toluol tropfte man unter Argon 5 ml einer 20 %igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührte 30 Minuten bei -60°C, zerstörte den Überschuß Reagenz durch tropfenweise Zugabe von Isopropylalkohol, fügte 2,5 ml Wasser zu, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, rührte noch 30 Minuten, verdünnte mit 50 ml Methylenchlorid und filtrierte vom Niederschlag ab. Nach Eindampfen erhielt man 497 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,31

IR (in Chloroform): 3600, 3400 (breit), 2985, 2240, 978 /cm

3 f) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-11,15-Bis-(tetrahydropyran-2-yloxy)-9-hydroxy-18,18-dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

Zu einer Lösung von 1,77 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in 7 ml DMSO wurden bei 20°C 8 ml einer Lösung von Methansulfinylmethylnatrium in absolutem DMSO (Herstellung: Man löste 385 mg 50 %ige Natriumhydridsuspension in 8 ml DMSO bei 75°C während einer Stunde) gegeben und 30 Minuten bei 20°C gerührt. Zu

- 39 -

2517771

41

dieser Lösung tropfte man 448 mg des nach Beispiel 3 e) erhaltenen Lactols, gelöst in 7 ml DMSO und rührte zwei Stunden bei 50°C. Das Gemisch wurde auf Eiswasser gegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Dieser Äther-extrakt wurde verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit 10 %iger wäßriger Zitronensäurelösung auf pH 4 angesäuert und viermal mit je 60 ml eines Äther/Hexan-Gemisches (1+1) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Äther erhielt man 390 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Tetrahydrofuran/Essigsäure 10/2/1):

Rf-Wert 0,55

IR (Chloroform): 3600, 3300 (breit), 2989, 2940, 2240, 1710 (breit), 970 /cm

B e i s p i e l 4

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 1,30 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester in 55 ml absolutem Methanol gab man 1,23 g

- 40 -
42
2517771

wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Nach Verdünnen mit 300 ml Äther schüttelte man dreimal mit je 50 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Äther/Essigester (9+1) 260 mg der 15S-(15β)konfigurierten Titelverbindung als farbloses Öl und als polarere Komponente 290 mg der 15R(15α)konfigurierten Titelverbindung als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 58°C.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,19

(15R) Rf-Wert 0,12

IR (15S): 3600, 3450 (breit), 2995, 2960, 2938, 2878, 2240, 1728, 1600, 1438, 970 /cm

IR (15R): 3600, 3450 (breit), 2995, 2960, 2938, 2878, 2240, 1728, 1600, 1438, 970 /cm

Das Spektrum deckt sich mit dem der 15S-Verbindung.

NMR (DMSO-d₆)

(15R)-Epimeres: δ: 5,2 - 5,7 (4H,m); 4,50 (1H,d,J=5Hz);
4,33 (1H,d,J=5Hz); 3,61 (3H,s);
2,20 (2H,t,J=7Hz); 1,38 (3H,s);
0,95 (3H,t,J=7Hz)

(15S)-Epimeres: δ: 5,2 - 5,7 (4H,m); 4,53 (1H,d,J=sHz);
4,33 (1H,d,J=5Hz); 3,60 (3H,s);
2,19 (2H,t,J=7Hz); 1,38 (3H,s);
0,95 (3H,t,J=7Hz)

2517771

- 44 -
43

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie folgt hergestellt:

4 a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 1,68 g des nach Beispiel 1 g) hergestellten Ketons in 50 ml absolutem Äther und 40 ml Tetrahydrofuran(absolut) tropfte man bei -70°C unter Argon 26 ml einer Lithiumpentinlösung (Herstellung: Zu einer Lösung aus 788 mg Pentin-1 in 21 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C 5 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 10 Minuten bei -70°C). Man rührte 30 Minuten bei -70°C, versetzte mit 60 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und extrahierte dreimal mit je 100 ml Äther. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne gedampft. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) mit Äther/Hexan (7+3) erhielt man 1,30 g der Titelverbindung (Epimerengemisch) als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,57

IR: 3600, 3030, 2995, 2955, 2240, 1717, 1600, 1265, 978 /cm

-42-

609844 / 1012

- 42 -
44

2517771

NMR (in DMSO-d₆) δ: 7,2 - 8,1 (15H,m); 5,1 - 5,9 (6H,m);
3,48 (3H,s); 1,35 (3H,s); 0,86 (3H,t,J=7Hz)

B e i s p i e l 5

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-dimethyl-
prostadien-16-in-säuremethylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-dimethyl-
prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 3,95 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-
9,11-Bis(benzoyloxy)-15-hydroxy-15,20-dimethyl-prostadien-
16-in-säuremethylester in 170 ml absolutem Methanol gab man
3,70 g wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 16 Stunden bei
Raumtemperatur unter Argon. Nach Verdünnen mit 1000 ml Äther
schüttelte man dreimal mit je 100 ml Wasser, trocknete über
Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromato-
graphie des Rückstandes an Kieselgel (desaktiviert mit 3 %
Wasser) erhielt man mit Äther/Essigester (95+5) 930 mg der
15S-(15β)konfigurierten Titelverbindung als farbloses Öl und
als polarere Komponente 945 mg der 15R-(15α)konfigurierten
Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,23

(15R) Rf-Wert 0,17

IR (15S): 3600, 3450 (breit), 2990, 2960, 2940, 2238, 1730,
1600, 1438, 970 /cm

Das IR-Spektrum der 15R-Verbindung ist fast deckungsgleich.

609844/1012

- 43 -
45

2517771

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie folgt hergestellt:

5 a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-
15-hydroxy-15,20-dimethyl-prostadien-16-in-säure-
methylester

Zu einer Lösung von 1,50 g des nach Beispiel 1 g) hergestellten Ketons in 40 ml absolutem Äther und 40 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C unter Argon 20,5 ml einer Lithiumhexinlösung (Herstellung:

Zu einer Lösung von 738 mg Hexin-1 in 16 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C 4,5 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 10 Minuten bei -70°C). Nach 30 Minuten bei -70°C gab man auf 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahierte dreimal mit je 100 ml Äther, schüttelte die vereinigten Extrakte mit 40 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum zur Trockne ein.

Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) mit Äther/Hexan (7+3) erhielt man 1,28 g der Titelverbindung als farbloses Öl (Epimerengemisch).

DC (Äther) Rf-Wert 0,60

IR: 3600, 3030, 2990, 2955, 2238, 1718, 1601, 1260, 980 /cm

- 44 -
46

2517771

B e i s p i e l 6

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-

15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-

15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 3,0 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-20-äthyl-15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester in 140 ml absolutem Methanol gab man 2,81 g wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 17 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Nach Verdünnen mit 750 ml Äther schüttelte man dreimal mit je 80 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) mit Äther erhielt man 710 mg der 15S(15β)konfigurierten Titelverbindung als farbloses Öl und als polarere Komponente 720 mg der 15R(15α)konfigurierten Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,25

(15R) Rf-Wert 0,20

IR (15S): 3600, 3450 (breit), 2995, 2960, 2942, 2240, 1730, 970 /cm

Das IR-Spektrum der 15R konfigurierten Verbindung ist deckungs-gleich.

- 45 -
47

2517771

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie folgt hergestellt:

6 a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-20-äthyl-15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester
Zu einer Lösung von 1,04 g des nach Beispiel 1 g hergestellten Ketons in 50 ml absolutem Äther und 50 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C unter Argon 20 ml einer Lithiumheptinlösung (Herstellung: Zu einer Lösung von 576 mg Heptin-1 in 17 ml Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C 3 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 10 Minuten bei -70°C). Nach 30 Minuten bei -70°C gab man auf 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahierte dreimal mit je 80 ml Äther. Die vereinigten Ätherextrakte schüttelte man mit 30 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum zur Trockne. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Äther) mit Äther/Hexan (7+3) erhielt man 810 mg der Titelverbindung als farbloses Öl (Epimerengemisch).

DC (Äther): Rf-Wert 0,62

IR: 3600, 3030, 2995, 2955, 2240, 1718, 1600, 1260,
980 /cm.

- 46 -
49

2517771

B e i s p i e l 7

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Aus 2,0g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester (15-Epimerengemisch) erhielt man analog Beispiel 1 mit Kaliumcarbonat in Methanol 1,85 g Rohprodukt (Gemisch der Titelverbindungen), das man durch Schichtchromatographie an Kieselgelplatten mit Äther in die beiden epimeren Alkohole auftrennte. Man erhielt 453 mg der 15S(15ß) konfigurierten Titelverbindung und als polarere Komponente 429 mg der 15R(15α)konfigurierten Titelverbindung, beide als Öle.

DC (Äther/Dioxan 9+1): (15S) Rf-Wert 0,28

(15R) Rf-Wert 0,24

IR (15S): 3598, 3400 (breit), 2998, 2935, 2240, 1725, 970 /cm

IR (15R): 3598, 3400 (breit), 2998, 2935, 2240, 1725, 970 /cm

- 47 -
49

2517771

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie folgt hergestellt:

7 a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

In Analogie zu Beispiel 1 h) erhielt man aus 3,50 g der nach Beispiel 1 g) hergestellten Verbindung mit Lithium-(4-fluorphenyl)acetylid 3,05 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,48

IR: 3590, 3030, 3000, 2953, 2945, 2240, 1716, 978 /cm

B e i s p i e l 8

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 2,2 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester in 90 ml absolutem Methanol gab man 1,95 g wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon.

- 48 -
SD

2517771

Man versetzte mit 300 ml Äther, schüttelte mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Das Rohprodukt wurde durch Schichtchromatographie an Kieselgelplatten mit Äther in die beiden 15S und 15R Epimeren getrennt. Man erhielt 390 mg der 15S(15β)konfigurierten Titelverbindung und als polarere Komponente 380 mg der 15R(15α)konfigurierten Titelverbindung als farblose Öle.

15S-Verbindung:

DC (Äther): Rf-Wert 0,14

IR: 3600, 3400 (breit), 2998, 2935, 2240, 1725, 975 /cm

15R-Verbindung:

DC (Äther): Rf-Wert 0,11

IR: 3600, 3400 (breit), 2998, 2935, 2240, 1725, 975 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie folgt hergestellt:

8 a) (3-Trifluormethyl)-phenyl-acetylen

Eine Mischung aus 10 g 3-Trifluormethylacetophenon, 30 g Phosphorpentachlorid und 40 ml Pyridin in 300 ml Benzol erhitzte man 3 Stunden unter Rückfluß. Nach Abkühlen gab man auf Eiswasser, schüttelte die organische Phase viermal mit je 60 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und destillierte das Lösungsmittel ab. Nach Kugelrohrdestillation des Rückstandes bei 14 Torr und

- 49 -

2517771

51

65°C (Badtemperatur) erhielt man 3,1 g der Titelverbindung als klare Flüssigkeit.

IR (Film): 3300, 3030, 2235 /cm

- 8 b) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-
15-hydroxy-15-methyl-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
Zu einer Lösung von 5,2 g der nach Beispiel 1 g) hergestellten Verbindung in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran und 300 ml absolutem Äther tropfte man bei -70°C unter Argon 97 ml einer Lithium-(3-trifluormethylphenyl)-acetylid-lösung (Herstellung: Zu 6,80 g (3-Trifluormethyl)-phenyl-acetylen (Beispiel 8 a) in 70 ml Tetrahydrofuran tropfte man bei 0°C 20 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 5 Minuten bei 0°C). Man rührte 35 Minuten bei -70°C, versetzte mit 120 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte je dreimal mit 150 ml Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit je 80 ml Wasser, trocknete über Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Hexan/Äther (6+4) 4,1 g der Titelverbindung (Epimerengemisch) als farbloses Öl.
DC (Äther): Rf-Wert 0,52
IR (in Chloroform): 3590, 3030, 2998, 2955, 2943, 2238, 1716, 975 /cm.

- 140 -

142

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-
16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-
16-in-säure

-141-

609844/1012

143

- 14+ -

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 142 -

609844 / 1012

~~- 42 -~~

2517771

144

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 145 -
145

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

- 144 -
146

2517771

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15methyl-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

-145-

609844/1012

- 45 -
147

2517771

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säure

- 146 -
148
2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure.

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

-147-

609844/1012

- 47 -

2517771

149

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 248 -
2517771

150

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

-149-

609844 / 1012

- 149 -

2517771

151

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15 methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

- 150 -

2517771

152

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15 Dihydroxy-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-20-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

- 154 -
153

2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-20-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

154

2517771

- 152 -

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-17-äthoxy-9-oxo-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-17-äthoxy-9-oxo-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

-153-

609844 / 1012

- 459 -
455

2517771

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostan-16-in-säure

- 154 -

156

2517771

Der Ersatz des in Beispiel 63 verwendeten Butyljodids durch Äthyljodid, Propyljodid, Isobutyljodid, Decyljodid führt zu den entsprechenden Äthylestern, Propylestern, Isobutylestern und Decylestern.

B e i s p i e l 64

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-p-phenyl-phenacylester

100 mg der nach Beispiel 30 erhaltenen Prostaglandinsäure rührte man mit 28 mg Triäthylamin und 80 mg p-Phenylphenacylbromid in 6 ml Aceton 14 Stunden bei 20°C unter Argon. Nach Verdünnen auf Wasser, extrahierte man mit Äther, schüttelte den Ätherextrakt zweimal mit Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Äther/Essigester (3+2) 82 mg der Titelverbindung als wachsartige Masse.

DC (Äther/Dioxan 3+2): Rf-Wert 0,41

IR: 3600, 3450 (breit), 3030, 2935, 2240, 1740, 1695, 1600, 978 /cm

-155-

609844/1012

- 155 -

157

2517771

Beispiel 65

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-(4-biphenyl-yl)ester

150 mg der nach Beispiel 30 erhaltenen Prostaglandinsäure, gelöst in 20 ml Chloroform, versetzte man bei 0°C mit 150 mg Dicyclohexylcarbodiimid. Nach 1 Stunde fügte man 1,5 g p-Phenylphenol und 0,75 ml Pyridin hinzu und rührte 6 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Filtration des Reaktionsgemisches über Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) mit Chloroform/Isopropanol (9+1) chromatographierte das so vorgereinigte Reaktionsprodukt an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser). Man erhielt mit Äther/Essigester (8+2) 95 mg der Titelverbindung als farbloses zähes Öl.

DC (Äther/Dioxan 8+2): Rf-Wert 0,44

IR: 3600, 3450 (breit), 3030, 2998, 2940, 2240, 1750, 1600, 1485, 978 /cm

Beispiel 66

In Analogie zu Beispiel 64 und 65 erhält man aus den in den vorstehenden Beispielen genannten Prostaglandinsäuren die p-Phenylphenacylester und die 4-Biphenylylester von:

458

- 156 -

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
15-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
15-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prostadien-16-in-säure

~~- 157 -~~

2517771

AS9

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-
16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-
16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-
dimethyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-
dimethyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 158 -

160

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17 (3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-6-in-säure

609844/1012

-159-

- 159 -

2517771

161

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-
16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-
16-in-säure

-160-

609844 / 1012

- 160 -

162

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-tri-fluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-tri-fluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 46T -

163

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

-162

609844 / 1012

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

- 163 -

2517771

165

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15methyl-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

-164-

609844/1012

- 164 -
166

2517771

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säure

- 167 -

2517771

167

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

-166-

609844 / 1012

- 166 -

2517771

168

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

-167-

609844/1012

- 167 -

169

2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

- 168 -

170

2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15 methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

-369 -

2517771

171

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15 Dihydroxy-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-20-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

- 170 -

172

2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-20-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

-171-

609844 / 1012

- 277 -
2517771

173

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-17-äthoxy-9-oxo-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-17-äthoxy-9-oxo-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

-172-

609844/1012

- 172 -
174

2517771

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostan-16-in-säure

- 175 -

2517771

175

Der Ersatz des in den Beispielen 64 und 65 verwendeten p-Phenylphenacylbromids und p-Phenylphenol durch p-Bromphenacylbromid und p-Chlorphenol führt zu den entsprechenden p-Bromphenacylestern und p-Chlorphenylestern.

B e i s p i e l 67

Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalz von (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

Zu einer Lösung von 200 mg der nach Beispiel 30 hergestellten Prostaglandinsäure in 28 ml Acetonitril gab man bei 60°C eine Lösung von 62 mg Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan in 0,2 ml Wasser und ließ 14 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Man filtrierte, behandelte den Rückstand mit Acetonitril und trocknete im Vakuum. Man erhielt 143 mg der Titelverbindung als weißes Pulver.

B e i s p i e l 68

Analog Beispiel 67 erhielt man die Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalze der folgenden in den vorstehenden Beispielen genannten Prostaglandinsäuren:

-174-

609844 / 1012

- 174 -

176

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-251777-1

17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
15-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
15-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prostadien-16-in-säure

-175-

609844 / 1012

- 177 -

177

2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-
16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-
16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-
dimethyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-
dimethyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 176 -

178

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17 (3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

2517771

- 177 -

179

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-
16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-
16-in-säure

-178-

609844 / 1012

- 176 -

180

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 179 -

2517771

181

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 480 -

182

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

- 181 -

2517771

183

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15methyl-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

- 182 -

184

2517771

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säure

- 183 -

2517771

185

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

-184-

- 184 -
186
2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 185 -

2517771

187

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

-186-

609844 / 1012

- 186 -

2517771

188

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15 methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

-187-

609844 / 1012

- 187 -

2517771

189

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15 Dihydroxy-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-20-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

- 188 -

190

2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-20-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure.

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 189 -

2517771

191

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-pyridyl)-

18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-pyridyl)-

18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-17-äthoxy-9-oxo-

18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-17-äthoxy-9-oxo-

18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenoxy-

18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenoxy-

18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-cyclo-

hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-cyclo-

hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-

9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-

9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

-190-

609844/1012

- 190 -

2517771

192

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostan-16-in-säure

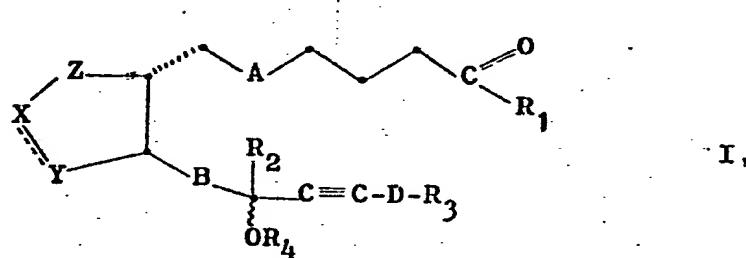
(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostan-16-in-säure

- 191 -
2517771

193

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Optisch aktive und racemische Prostaglandin-Derivate
der allgemeinen Formel I



worin

R_1 eine der Gruppierungen $-OR_5$, $-NHSO_2CH_3$ oder $-O-CH_2-U-V$ darstellt, wobei R_5 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl- oder heterocyclische Gruppe bedeutet, U eine direkte Bindung, eine Carbonyl- oder Carbonyloxygruppe und V einen durch ein oder mehrere Phenylgruppen, Alkoxygruppen mit 1 - 2 C-Atomen oder Halogenatome, vorzugsweise Bromatome, substituierten Phenylring darstellt;

R_2 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 - 5 C-Atomen,

-192-

609844/1012

- 192 -

2517771

194

R₃ eine Alkylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Cycloalkylgruppe, eine durch gegebenenfalls substituiertes Aryl substituierte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 - 5 C-Atomen, eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeutet und

R₄ ein Wasserstoffatom oder einen Äther- oder Acylrest darstellt und

A eine -CH₂-CH₂- oder eine cis-CH=CH-Gruppe

B eine -CH₂-CH₂- oder eine trans-CH=CH-Gruppe

D eine direkte Bindung, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und

Z eine Carbonylgruppe oder eine $\text{>CH}\sim\text{OR}_4$ -Gruppe, deren OR₄-Rest α - oder β -ständig sein kann,

X...Y für -CH₂-CH- oder $\begin{matrix} \text{-CH}_2-\text{C}- \\ \parallel \\ \text{OR}_4 \end{matrix}$ steht, wenn

Z eine $\text{>CH}\sim\text{OR}_4$ -Gruppe bedeutet, oder für
 $\begin{matrix} \text{-CH}_2-\text{CH}- \\ \text{OR}_4 \end{matrix}$ oder -CH=CH- steht, wenn

Z eine Carbonylgruppe bedeutet,

und falls R₁ eine Hydroxygruppe darstellt, deren physiologisch verträgliche Salze mit Basen.

-193-

609844 / 1012

- 193 -

195

2517771

- 2.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 3.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 4.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 5.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 6.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säure
- 7.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester
- 8.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester
- 9.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-dimethyl-prostadien-16-in-säuremethylester
- 10.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-dimethyl-prostadien-16-in-säuremethylester
- 11.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-15-methyl-prostadien 16-in-säuremethylester

- 194 -
196
2517771

12.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester

13.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-
methylester

14.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-
methylester

15.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-trifluorethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säuremethylester

16.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säuremethylester

17.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-
methylester

18.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-
methylester

-195-

609844 / 1012

- 197 -

2517771

197

- 19.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 20.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 21.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 22.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 23.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 24.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 25.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

2517771

- 196 -

198

- 26.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 27.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 28.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 29.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 30.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 31.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 32.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 33.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

-197-

609844 / 1012

2517771

- 197 -

199

- 34.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 35.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 36.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 37.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-16-in-säuremethylester
- 38.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-16-in-säuremethylester
- 39.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säuremethylester
- 40.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säuremethylester
- 41.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluorophenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 42.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluorophenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

2517771

~~- 196 -~~
200

43.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S) 9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

44.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

45.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-methylprostadien-16-in-säuremethylester

46.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-methylprostadien-16-in-säuremethylester

47.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlorophenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

48.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlorophenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

49.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

50.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

51.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

-199-

609844 / 1012

2517771

- 499 -

204

- 52.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 53.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 54.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 55.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 56.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 57.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 58.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester.
- 59.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 60.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 61.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

~~- 200 -~~

202

2517771

- 62.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 63.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 64.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 65.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 66.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 67.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester
- 68.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester
- 69.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester
- 70.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester
- 71.) (8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säuremethylester

-201-

609844 / 1012

2517771

- 201 -

203

- 72.) (8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostan-16-in-säuremethylester
- 73.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(phenyl)-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester
- 74.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(phenyl)-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester
- 75.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester
- 76.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester
- 77.) (8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säuremethylester
- 78.) (8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säuremethylester
- 79.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säuremethylester
- 80.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säuremethylester

-202-

609844 / 1012

- 902 -

204

2517771

81.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methylprosten-16-in-säuremethylester

82.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methylprosten-16-in-säuremethylester

83.) (8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säuremethylester

84.) (8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säuremethylester

85.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säuremethylester

86.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säuremethylester

87.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säuremethylester

88.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säuremethylester

89.) (8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säuremethylester

90.) (8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säuremethylester

- 202 -

2517771

205

91.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

92.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

93.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prostadien-16-in-säure

94.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prostadien-16-in-säure

95.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

96.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

97.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-15-
methyl-prostadien-16-in-säure

98.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
15-methyl-prostadien-16-in-säure

99.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 204 -
206

2517771

- 100.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 101.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-dimethyl-prostadien-16-in-säure
- 102.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-dimethyl-prostadien-16-in-säure
- 103.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 104.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 105.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 106.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 107.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 108.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 109.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 110.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 205 -

2517771

207

- 111.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 112.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 113.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 114.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 115.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 116.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 117.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 118.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 119.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 120.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 206 -

208

2517771

- 121.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 122.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 123.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure
- 124.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-
methyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure
- 125.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-
16-in-säure
- 126.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-
16-in-säure
- 127.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
prostadien-16-in-säure
- 128.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
prostadien-16-in-säure
- 129.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 130.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

-207-

609844 / 1012

2517771

- 207 -

209

131.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

132.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

133.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-methylprostadien-16-in-säure

134.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-methylprostadien-16-in-säure

135.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlorophenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

136.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlorophenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

137.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

138.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

139.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

140.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

251777.1

- 200 -
240

- 141.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 142.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 143.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure.
- 144.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 145.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 146.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 147.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 148.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 149.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 150.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

-209-

609844 / 1012

2517771

- 209 -

241

- 151.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 152.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 153.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säure
- 154.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säure
- 155.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure
- 156.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure
- 157.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure
- 158.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure
- 159.) (8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure
- 160.) (8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

-210-

609844 / 1012

- 91 -

2517771

93

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie folgt hergestellt:

25 a) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 1,71 g des nach Beispiel 19 a) hergestellten Ketons in 50 ml abs. Äther und 40 ml Tetrahydrofuran abs. tropfte man bei -70°C unter Argon 26 ml einer Lithiumpentinlösung (Herstellung:

Zu einer Lösung aus 788 mg Pentin-1 in 21 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C 5 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 10 Minuten bei -70°C). Man rührte 30 Minuten bei -70°C, versetzte mit 60 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und extrahierte dreimal mit je 100 ml Äther. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne gedampft. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) mit Äther/Hexan (7+3) erhielt man 1,25 g der Titelverbindung (Epimerengemisch) als farbloses Öl.

DC (Äther): 0,57

IR: 3600, 3030, 2995, 2955, 2240, 1717, 1600, 1265, 978 /cm

-92-

609844/1012

- 92 -

2517771

94

B e i s p i e l 26

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säuremethylester und

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säuremethylester

Aus einer Lösung von 3,0 g (8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säuremethylester in 140 ml abs. Methanol erhielt man mit 2,75 g wasserfreiem Kaliumcarbonat analog Beispiel 1 215 mg der 15S(15 β)-konfigurierten Titelverbindung als farbloses Öl und als polarere Komponente 315 mg der 15R(15 α)-konfigurierten Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,26

(15R) Rf-Wert 0,24

IR (15S-Verbindung): 3600, 3450 (breit), 2995, 2960, 2942, 2240, 1730 /cm

Das IR-Spektrum der 15R-konfigurierten Verbindung ist deckungsgleich.

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie folgt hergestellt:

26 a) (8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-methyl-prostan-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 1,68 g des nach Beispiel 20 a) hergestellten Ketons in 50 ml abs. Äther und 40 ml

609844/1012

-93-

- 93 -

2517771

95

Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C unter Argon 26 ml einer Lithiumpentinlösung (Herstellung: Zu einer Lösung aus 788 mg Pentin-1 in 21 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man bei -70° 5 ml einer 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 10 Minuten bei -70°C). Man rührte 30 Minuten bei -70°C, versetzte mit 60 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und extrahierte dreimal mit je 100 ml Äther. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Äther/Hexan (7+3) 1,4 g der Titelverbindung (Epimerengemisch) als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,59

IR: 3600, 3030, 2996, 2955, 2240, 1716, 1600 /cm

B e i s p i e l 27

In Analogie zu Beispiel 21, jedoch unter Verwendung von Lithiumpentin, erhält man die folgenden Prostaglandinanaloga:

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säuremethylester

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säuremethylester

-94-

609844 / 1012

- 94 -
96

2517771

B e i s p i e l 28

In Analogie zu Beispiel 22, jedoch unter Verwendung von Lithiumpentin anstelle von Lithiumphenylacetylid, erhält man die folgenden Prostaglandinanaloga:

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säuremethylester

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säuremethylester

B e i s p i e l 29

In Analogie zu Beispiel 23, jedoch unter Verwendung von Lithiumpentin anstelle von Lithiumphenylacetylid, erhält man die folgenden Prostaglandinanaloga:

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säuremethylester

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säuremethylester

B e i s p i e l 30

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 95 -
97

2517771

190 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-methylester (hergestellt nach Beispiel 1) rührte man 5 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur mit 15 ml einer Lösung, die aus 300 mg Natriumhydroxid, 12 ml Methanol und 3 ml Wasser bereitet wurde. Es wurde anschließend auf Sole gegossen und dreimal mit Äther extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 5 %iger Zitronensäurelösung auf pH 6 eingestellt und dreimal mit je 60 ml Methylenechlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wurde zweimal mit je 20 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Dabei erhielt man 165 mg der dünn-schichtchromatographisch völlig einheitlichen Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Benzol/Dioxan/Eisessig 20/20/1): Rf-Wert 0,27

IR (in Chloroform): 3600 - 3300, 3000, 2935, 2240, 1715, 1593, 1489, 1435, 975 /cm

B e i s p i e l 31

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
177 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-methylester (hergestellt nach Beispiel 1) rührte man

- 96 -

98

2517771

5 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur mit 15 ml einer Lösung, die aus 300 mg Natriumhydroxyd, 12 ml Methanol und 3 ml Wasser bereitet wurde. Es wurde anschließend auf Sole gegeben und dreimal auf Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5 %iger Zitronensäurelösung auf pH 6 eingestellt und dreimal mit je 60 ml Methylenechlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wurde zweimal mit je 20 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Dabei erhielt man 148 mg der dünn-schichtchromatographisch völlig einheitlichen Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,36

IR (in Chloroform): 3600 - 3300, 3000, 2935, 2240, 1715, 1598, 1439, 1430, 975 /cm

B e i s p i e l 32

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säure

190 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester (hergestellt nach Beispiel 4) rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon in einer Mischung aus 80 mg Kaliumcarbonat, 10 ml Methanol und 2 ml Wasser. Man engte im Vakuum ein, versetzte mit 30 ml gesättigter Kochsalzlösung, stellte mit 5 %iger

- 97 -
99

2517771

Zitronensäurelösung auf pH 6 ein, extrahierte dreimal mit je 60 ml Methylenechlorid, schüttelte die organische Phase zweimal mit je 20 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete über Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Dabei erhielt man 165 mg der dünnenschichtchromatographisch völlig einheitlichen Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,35

IR: 3600 - 3300, 2998, 2960, 2938, 2240, 1715, 975 /cm

B e i s p i e l 33

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säure

Aus 200 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester (hergestellt nach Beispiel 4) erhielt man in Analogie zu Beispiel 32 186 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,32

IR: 3600 - 3300, 2997, 2960, 2938, 2238, 1715, 975 /cm

B e i s p i e l 34

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 98 -

2517771

100

Man erhielt aus 135 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-trifluor-methyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester (hergestellt nach Beispiel 8) in Analogie zu Beispiel 32 120 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,34

IR: 3600 - 3300, 2998, 2935, 2240, 1713, 975/cm

B e i s p i e l 35

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

Aus 128 mg der nach Beispiel 8 hergestellten 15R-konfigurierten Verbindung erhielt man in Analogie zu Beispiel 32 115 mg der Titelverbindung als hellgelbes Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,32

IR: 3600 - 3300, 2993, 2935, 2240, 1713, 975 /cm

B e i s p i e l 36

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-15-methyl-prostadien-16-in-säure

Aus 200 mg der nach Beispiel 6 hergestellten 15S-konfigurierten Verbindung erhielt man in Analogie zu Beispiel 32 183 mg der

- 95 -
101

2517771

Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,36

IR: 3600 - 3300, 2998, 2960, 2940, 2240, 1715, 975 /cm

B e i s p i e l 37

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
15-methyl-prostadien-16-in-säure

Aus 190 mg der nach Beispiel 6 hergestellten 15R-konfigurierten Verbindung erhielt man in Analogie zu Beispiel 32 170 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,34

IR: 3600 - 3300, 2998, 2960, 2940, 2240, 1715, 975 /cm

B e i s p i e l 38

In Analogie zu den in den Beispielen 30, 31 und 32 beschriebenen Verseifungen erhält man aus den in den Beispielen 2, 5, 7, 9 - 29 hergestellten Methylestern die folgenden Prostaglandinsäuren:

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 100 -

2517771

102

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-dimethyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-dimethyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 101 -

2517771

103

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

2517771

- 102 -
104

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-methyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-di-methyl-15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 103 -

105

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 104 -
106
2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

-105-

609844/1012

- 105 -

2517771

101

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

2517771

- 106 -

108

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säure

-107-

609844 / 1012

- 107 -

2517771

108

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-
16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-
16-in-säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-
säure

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-
säure

(13E) (8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-
säure

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säure

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säure

-108-

609844 / 1012

~~- 108 -~~

2517771

~~110~~Beispiel 39(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

Man schüttelte 2 g Platindioxid in 15 ml Essigester 2 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre. Nachdem man den Wasserstoff mit Stickstoff verdrängt hatte, schüttelte man 3 Stunden unter einer Sauerstoffatmosphäre, versetzte mit einer Lösung von 190 mg der nach Beispiel 30 hergestellten Verbindung in 5 ml Essigester und rührte 48 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Sauerstoffatmosphäre, filtrierte und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Methylenchlorid/Essigester (9+1) 81 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,45

IR: 3600 - 3300, 2998, 1935, 2240, 1740, 1710, 1598, 978 /cm

Beispiel 40(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

Nach dem in Beispiel 39 beschriebenen Verfahren erhielt man aus 175 mg der nach Beispiel 31 hergestellten Verbindung 78 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

-109-

609844/1012

- 109 -
114

2517771

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,43

IR: 3600 - 3300, 2995, 2935, 2240, 1740, 1710, 1598, 978 /cm

B e i s p i e l 41

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prostadien-16-in-säure

Nach dem in Beispiel 39 beschriebenen Verfahren erhielt man aus 225 mg der nach Beispiel 32 hergestellten Verbindung 105 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,46

IR: 3600 - 3300, 3000, 2960, 2940, 2240, 1740, 1710, 976 /cm

B e i s p i e l 42

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prostadien-16-in-säure

Nach dem in Beispiel 39 beschriebenen Verfahren erhielt man aus 175 mg der nach Beispiel 33 hergestellten Verbindung 92 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,43

IR: 3600 - 3300, 3000, 2960, 2940, 2240, 1740, 1710, 975 /cm

- 110 -
112

2517771

Beispiel 43

In Analogie zu der in Beispiel 39 beschriebenen Oxydation erhält man aus den in den Beispielen 34 - 38 beschriebenen 15-Methyl-substituierten Prostaglandinsäuren die folgenden 9-oxo-prostaglandine:

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

- 111 -

2517771

113

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 148 -

2517771

114

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorophenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorophenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

2517771

- 113 -

115

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15 methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

-114-

609844 / 1012

- 114 -

2517771

116

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-16-in-säure

B e i s p i e l 44

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

Zu einer auf -40°C gekühlten Lösung von 300 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure (hergestellt nach Beispiel 38) in 15 ml absolutem Aceton tropfte man 1,5 ml N-Trimethylsilyl-diäthylamin und rührte 6 Stunden bei -35°C und dampfte anschließend im Vakuum zur Trockne. Der auf diese Art erhaltene 11,15-Bis-(trimethylsilylätther) wurde ohne weitere Reinigung in 9-Stellung oxydiert. Man löste 1,20 g Collins-Reagenz (Tetrahedron Letters 1968, 3363) in 12 ml absolutem Methylenchlorid und fügte unter Rühren bei $+10^{\circ}\text{C}$ eine Lösung des 11,15-Bis-(Dimethylsilylätters) in 20 ml Methylenchlorid zu.

609844 / 1012

- 115 -

- 145 -
147

2517771

Nach 10 Minuten verdünnte man mit 100 ml Äther, filtrierte und dampfte im Vakuum ein. Den Rückstand rührte man 16 Stunden mit 30 ml 70 %igem Äthanol bei Raumtemperatur unter Argon, engte im Vakuum ein, setzte 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zu, extrahierte dreimal mit je 50 ml Äther, schüttelte den organischen Extrakt zweimal mit je 20 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) mit Methylenechlorid/Essigester (9+1) erhielt man 160 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,43

IR: 3600 - 3300, 2997, 1935, 2240, 1740, 1710, 1600, 978 /cm

B e i s p i e l 45

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

Nach dem in Beispiel 44 beschriebenen Verfahren erhielt man aus 180 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure (hergestellt nach Beispiel 38) 98 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,41

IR: 3600 - 3300, 2997, 1935, 2240, 1740, 1710, 1600, 978 /cm

- 116 -

2517771

118

B e i s p i e l 46

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-

16-in-säure

Nach dem in Beispiel 44 beschriebenen Verfahren erhielt man aus 220 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxyprostadien-16-in-säure (hergestellt nach Beispiel 38) 92 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,45

IR: 3600 - 3300, 3000, 2960, 2940, 2240, 1740, 1710, 975 /cm

B e i s p i e l 47

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-

16-in-säure

Nach dem in Beispiel 44 beschriebenen Verfahren erhielt man aus 164 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxyprostadien-16-in-säure (hergestellt nach Beispiel 38) 79 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Chloroform/Isopropanol 85+15): Rf-Wert 0,43

IR: 3600 - 3300, 3000, 2960, 2940, 2240, 1740, 1710, 975 /cm

-117-

609844/1012

- 147 -

2517771

119

Beispiel 48

In Analogie zu dem in Beispiel 44 beschriebenen Verfahren erhielt man aus den in Beispiel 38 genannten 11-Hydroxy-Verbindungen die folgenden 9-oxo-Verbindungen:

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-20-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-20-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

2517771

- 148 -
120

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 149 -

2517771

124

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-17-äthoxy-9-oxo-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-17-äthoxy-9-oxo-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

2517771

- 120 -
122

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostan-16-in-säure

-121-

609844 / 1012

- 49 -

2517771

123

B e i s p i e l 49

(5Z,13E)-(8R,9S,12R,15S)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-11-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 2 g frisch hergestelltem Collins-Reagenz (Tetrahedron Letters 1968, 3363) in 25 ml trockenem Methylenchlorid gab man bei 0°C unter Rühren eine Lösung von 400 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester (hergestellt nach Beispiel 1) in 5 ml trockenem Methylenchlorid, rührte 15 Minuten bei 0°C, verdünnte mit 200 ml Äther, filtrierte, schüttelte das Filtrat zweimal mit je 30 ml 5 %iger Natriumbicarbonat, dreimal mit je 40 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete über Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Äther 197 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,65

IR: 3600, 3030, 2950, 2238, 1735, 1598, 978 /cm

B e i s p i e l 50

(5Z,13E)-(8R,9S,12R,15R)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-11-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Nach dem in Beispiel 49 beschriebenen Verfahren erhielt man aus 390 mg der nach Beispiel 1 hergestellten 15R-konfigurierten

- 122 -

124

2517771

Verbindung 178 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,60

IR: 3600, 3030, 2950, 2238, 1735, 1598, 978 /cm

B e i s p i e l 51

(5Z,13E)-(8R,9S,12R,15S)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-11-oxo-
prostadien-16-in-säuremethylester

Nach dem in Beispiel 49 beschriebenen Verfahren erhielt man aus 220 mg der nach Beispiel 4 hergestellten 15S-konfigurierten Verbindung 95 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,66

IR: 3600, 2998, 2950, 2240, 1735, 978 /cm

B e i s p i e l 52

(5Z,13E)-(8R,9S,12R,15R)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-11-oxo-
prostadien-16-in-säuremethylester

Nach dem in Beispiel 49 beschriebenen Verfahren erhielt man aus 180 mg der nach Beispiel 4 hergestellten 15R-konfigurierten Verbindung 81 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,64

IR: 3600, 2998, 2950, 2240, 1735, 978/cm

- ~~123~~ -

2517771

125

B e i s p i e l 53

(5Z,13E)-(3R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 400 mg der nach Beispiel 39 erhaltenen 15S-konfigurierten Verbindung in 10 ml Methylenchlorid tropfte man bei 0°C 5 ml einer ätherischen Diazomethanlösung (Organikum, S. 528, Deutscher Verlag der Wissenschaften). Nach 5 Minuten dampfte man im Vakuum zur Trockne. Nach Filtration über Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Äther 385 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,55

IR: 3600, 3030, 2950, 2240, 1735, 1598, 978 /cm

B e i s p i e l 54

(5Z,13E)-(3R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Aus 180 mg der nach Beispiel 40 erhaltenen 15R-konfigurierten Verbindung erhielt man gemäß Beispiel 53 mit Diazomethan 160 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,52

IR: 3600, 3030, 2950, 2240, 1735, 1598, 978 /cm

- 124 -
126

2517771

B e i s p i e l 55

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prostadien-16-in-säuremethylester

Aus 180 mg der nach Beispiel 41 erhaltenen 15S-konfigurierten Verbindung erhielt man mit Diazomethan 165 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,53

IR: 3600, 3000, 2960, 2940, 2240, 1735, 975 /cm

B e i s p i e l 56

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prostadien-16-in-säuremethylester

Aus 92 mg der nach Beispiel 42 erhaltenen 15R-konfigurierten Verbindung erhielt man mit Diazomethan 85 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,50

IR: 3600, 3000, 2960, 2940, 2240, 1735, 975 /cm

B e i s p i e l 57

In Analogie zu Beispiel 53 erhält man aus den in den Beispielen 43 - 48 genannten Prostaglandin-E-säuren die folgenden Methylester von:

- 125 -

2517771

127

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-
9-oxo-prostadien-16-in-säure

- 126 -

609844 / 1012

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 128 -
- 127 -

2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

130

-43128-

2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15 methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prosten-16-in-säure

-129-

609844/1012

434

- 129 -

2517771

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-
16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-
16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-
16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-
16-in-säure

2517771

- 130 -

132

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-tri-fluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15 Dihydroxy-9-oxo-17-(3-tri-fluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-20-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-20-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

- 191 -

133

2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(3-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 132 -
134

2517771

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-17-äthoxy-9-oxo-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-17-äthoxy-9-oxo-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-
9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure

- 135 -

2517771

135

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosten-16-in-
säure

(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostan-16-in-säure

(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostan-16-in-säure

2517771

- 136 -
136

B e i s p i e l 58

(5Z,10Z,13E)-(8R,12R,15S)-15-Hydroxy-9-oxo-15-methyl-17-

phenyl-18,19,20-trinor-prostatrien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 120 mg der nach Beispiel 53 hergestellten Verbindungen in 3 ml Pyridin fügte man 1 ml Essigsäure-anhydrid und ließ 6 Stunden bei Raumtemperatur stehen und dampfte im Vakuum zur Trockne. Nach Reinigung des Rückstandes durch Schichtchromatographie (Äther/Hexan 7+3) erhielt man 92 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): 0,68

IR: 3600, 2998, 2955, 2935, 2240, 1730, 1700, 1600, 1585,

975 /cm

B e i s p i e l 59

(5Z,10Z,13E)-(8R,12R,15R)-15-Hydroxy-9-oxo-15-methyl-17-

phenyl-18,19,20-trinor-prostatrien-16-in-säuremethylester

In Analogie zu Beispiel 58 erhielt man aus 95 mg der nach Beispiel 54 hergestellten Verbindung 66 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,64

IR: 3600, 2998, 2955, 2935, 2240, 1730, 1700, 1600, 1585,

975 /cm

-135-

609844/1012

- 135 -

2517771

137

Beispiel 60

(5Z,10Z,13E)-(8R,12R,15S)-15-Hydroxy-9-oxo-15-methyl-
prostatrien-16-in-säuremethylester

In Analogie zu Beispiel 58 erhielt man aus 110 mg der nach Beispiel 55 hergestellten Verbindung 72 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,66

IR: 3600, 2998, 2955, 2935, 2240, 1730, 1700, 1585, 975 /cm

Beispiel 61

(5Z,10Z,13E)-(3R,12R,15R)-15-Hydroxy-9-oxo-15-methyl-
prostatrien-16-in-säuremethylester

In Analogie zu Beispiel 58 erhielt man aus 100 mg der nach Beispiel 56 hergestellten Verbindung 75 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,63

IR: 3600, 2998, 2955, 2935, 2240, 1730, 1700, 1585, 975 /cm

Beispiel 62

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-butylester

- 136 -

738

2517771

Eine Mischung aus 100 mg der nach Beispiel 30 hergestellten Säure, 35 mg feinst pulverisiertes Silberoxid, 2 ml Dimethylacetamid und 0,12 Butyljodid rührte man intensiv 24 Stunden bei Raumtemperatur, filtrierte und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Den Rückstand reinigte man durch Schichtchromatographie an Kieselgelplatten mit Methylenchlorid/Essigester (9+1) und erhielt 80 mg der Titelverbindung als hellgelbes Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,18

IR: 3595, 3450 (breit), 2935, 2235, 1730, 1598, 1488, 1435, 970 /cm

Beispiel 63

Analog Beispiel 62 erhält man die Butylester der in den vorstehenden Beispielen genannten Prostaglandinsäuren:

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säure

- 137 -

2517771

139

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-trifluormethylphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-
in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
15-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-
15-methyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-dimethyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15,20-dimethyl-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 139 -
141

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-fluorophenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-fluorophenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

- 210 -

212

2517771

161.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

162.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

163.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

164.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure

165.) "(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

166.) (8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-
trinor-prostan-16-in-säure

167.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säure

168.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säure

169.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säure

170.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säure

609844/1012

-211-

- 244 -
213

2517771

- 171.) (8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säure
- 172.) (8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-prostan-16-in-säure
- 173.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure
- 174.) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure
- 175.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure
- 176.) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prosten-16-in-säure
- 177.) (8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säure
- 178.) (8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostan-16-in-säure
- 179.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 180.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 181.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure

2517771

- 212 -
214

182.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo
prostadien-16-in-säure

183.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

184.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

185.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-
16-in-säure

186.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prostadien-
16-in-säure

187.) (5Z,13E)-(8R,9S,12R,15S)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-11-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

188.) (5Z,13E)-(8R,9S,12R,15R)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-11-oxo-
17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

189.) (5Z,13E)-(8R,9S,12R,15S)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-11-oxo-
prostadien-16-in-säuremethylester

190.) (5Z,13E)-(8R,9S,12R,15R)-9,15-Dihydroxy-15-methyl-11-oxo-
prostadien-16-in-säuremethylester

-213-

609844 / 1012

2517771

- 215 -
215

- 191.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 192.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester
- 193.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säuremethylester
- 194.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostadien-16-in-säuremethylester
- 195.) (5Z,10Z,13E)-(8R,12R,15S)-15-Hydroxy-9-oxo-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostatrien-16-in-säuremethylester
- 196.) (5Z,10Z,13E)-(8R,12R,15R)-15-Hydroxy-9-oxo-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostatrien-16-in-säuremethylester
- 197.) (5Z,10Z,13E)-(8R,12R,15S)-15-Hydroxy-9-oxo-15-methyl-prostatrien-16-in-säuremethylester
- 198.) (5Z,10Z,13E)-(8R,12R,15R)-15-Hydroxy-9-oxo-15-methyl-prostatrien-16-in-säuremethylester
- 199.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-butylester

-214-

609844 / 1012

2517771

- 214 -
216

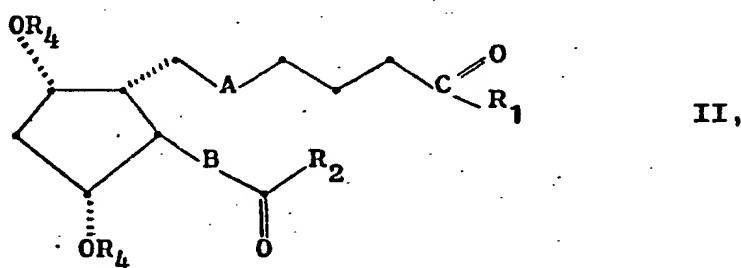
200.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-p-phenyl-phenacylester

201.) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-(4-biphenyl-yl)ester

202.) Tris-(hydroxymethyl)-aminomethansalz von (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

203.) Verfahren zur Herstellung der neuen 16,17-Acetylen-prostaglandine der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



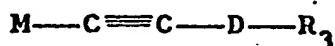
worin

-215-

609844 / 1012

- 215 -
217
217

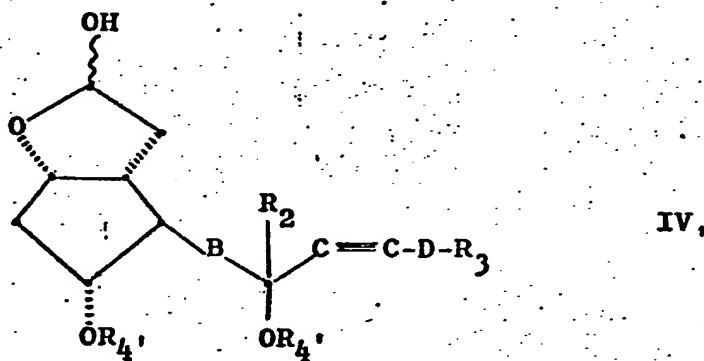
R_1 , R_2 , R_4 , A und B die oben beschriebene Bedeutung haben, mit einer metallorganischen Acetylenverbindung der allgemeinen Formel III



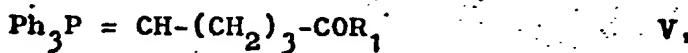
III,

worin R_3 und D die oben angegebene Bedeutung haben und M einen metallhaltigen Rest bedeutet, umsetzt oder

b) ein Lactol der allgemeinen Formel IV



worin R_2 , R_3 , B und D die oben angegebene Bedeutung haben und R_4 einen Ätherrest darstellt, mit einem Wittig-Reagenz der allgemeinen Formel V



worin Ph eine Phenylgruppe bedeutet und R_1 die oben angegebene Bedeutung hat, umsetzt und gegebenenfalls anschließend

2517771

- 216 -
218

in beliebiger Reihenfolge eine freie Carboxy-Gruppe verestert oder eine veresterte Carboxy-Gruppe verseift und/oder eine 9-Keto-Gruppe reduziert und/oder eine 9-Keto-Verbindung unter Eliminierung der 11-Hydroxygruppe dehydratisiert und/oder eine 9-Hydroxy-Gruppe nach intermediärem Schutz der 11- und 15-Hydroxygruppe oxydiert und/oder eine 9-Hydroxy-Gruppe oder eine 11-Hydroxy-Gruppe gegebenenfalls nach intermediärem Schutz der 15-Hydroxygruppe regioselektiv oxydiert und/oder eine freie OH-Gruppe funktionell abwandelt und/oder eine funktionell abgewandelte OH-Gruppe in Freiheit setzt und eine 1-Carboxy-Verbindung mit einer Base in ein physiologisch verträgliches Salz überführt und gegebenenfalls die Racemate trennt.

204.) Arzneimittel auf Basis der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

205.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

206.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

/217....

609844 / 1012

- 217 - 219

2517771

- 207.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure
- 208.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-20-äthyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure
- 209.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure
- 210.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15,20-dimethyl-9-oxo-prostadien-16-in-säure
- 211.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 212.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 213.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 214.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 215.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 216.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 217.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

/218...

609844 / 1012

- 218.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 219.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 220.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 221.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 222.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 223.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 224.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 225.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 226.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 227.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure

/219...

609844 / 1012

- 219 -

221

2517771

- 228.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 229.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure
- 230.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-18,18-dimethyl-15-methyl-9-oxo-20-nor-prostadien-16-in-säure
- 231.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 232.) (5Z,13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-17-cyclohexyl-9-oxo-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure
- 233.) (5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure
- 234.) (5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure
- 235.) (13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15 methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure
- 236.) (13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säure
- 237.) (8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure

/220...

609844 / 1012

- 220 -

222

2517771

- 238.) (8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-17-phenyl
18,19,20-trinor-prostan-16-in-säure
- 239.) (5Z)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prosten-16-in-säure
- 240.) (5Z)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prosten-16-in-säure
- 241.) (13E)-(8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prosten-16-in-säure
- 242.) (13E)-(8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-
prosten-16-in-säure
- 243.) (8R,11R,12R,15S)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-
16-in-säure
- 244.) (8R,11R,12R,15R)-11,15-Dihydroxy-15-methyl-9-oxo-prostan-
16-in-säure

609844 / 1012

- 50 -
52

2517771

B e i s p i e l 9

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

2,0 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester wurden wie in Beispiel 8 beschrieben mit Kaliumcarbonat in Methanol umgesetzt. Nach der Epimerentrennung erhielt man 430 mg der 15S(15β)-konfigurierten Titelverbindung und als polarere Komponente 439 mg der 15R(15α) konfigurierten Titelverbindung als farblose Öle.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,25

(15R) Rf-Wert 0,20

IR (15S): 3600, 3450 (breit), 3000, 2935, 2238, 1725, 1490, 978 /cm

(15R): 3600, 3450 (breit), 3000, 2935, 2238, 1725, 1490, 978 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie folgt hergestellt:

- 51 -
53

2517771

9 a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-
15-hydroxy-15-methyl-17-(4-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-
prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 5 g der nach Beispiel 1 g) hergestellten Verbindung in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran und 300 ml absolutem Äther tropfte man bei -70°C unter Argon 95 ml einer Lithium-(4-chlorphenyl)-acetylidlösung (hergestellt aus 6,75 g (4-chlorphenyl)-acetylen entsprechend der Vorschrift in Beispiel 6 a)). Nach 30 Minuten versetzte man mit 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, extrahierte mit Äther und schüttelte die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung. Nach Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel mit Äther/Hexan (6+4) erhielt man 4,75 g der Titelverbindung als hellgelbes Öl (15-Epimerengemisch).

DC (Äther): Rf-Wert 0,50

IR: 3600, 3030, 2995, 2945, 2240, 1715, 1485, 1265, 975 /cm.

B e i s p i e l 10

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethyle-
ster und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethyle-
ster

- 52 -
54

2517771

Man verfuhr analog Beispiel 1 und erhielt aus 1,47 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-säuremethylester nach Trennung 305 mg der 15S(15β)-konfigurierten Titerverbindung und 310 mg der 15R(15α)-konfigurierten Titerverbindung als farblose Öle.

DC (Äther/Dioxan): (15S) Rf-Wert 0,31

(15R) Rf-Wert 0,25

IR (15S): 3600, 3400 (breit), 2998, 2955, 2240, 1725, 978 /cm.

IR (15R): 3600, 3400 (breit), 2998, 2955, 2240, 1725, 978 /cm.

10 a) Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen erhielt man aus (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-prostadiensäuremethylester (siehe Beispiel 1 g) mit Lithium-(2-furyl)-acetylid in 75 %iger Ausbeute. Dabei erhielt man (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,55

IR (in Chloroform): 3600, 2998, 2955, 2945, 2238, 1716, 1620, 970 /cm.

- 53 -
55

2517771

B e i s p i e l 11

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 2,0 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester in 80 ml absolutem Methanol gab man 1,80 g wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Man versetzte mit 300 ml Äther, schüttelte mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Den Eindampfrückstand zerlegte man durch Schichtchromatographie an Kieselgelplatten mit Äther in die beiden gewünschten Epimeren. Man erhielt 485 mg der 15S(15β)-Titelverbindung und 470 mg der 15R(15α)-Titelverbindung als farblose Öle.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,19

(15R) Rf-Wert 0,12

IR (15S): 3600, 3450 (breit), 2998, 2935, 2240, 1725, 978 /cm

(15R): 3600, 3450 (breit), 2998, 2935, 2240, 1725, 978 /cm

- 54 -
56

2517771

11 a) Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen erhielt man aus (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-prostadiensäuremethylester (siehe Beispiel 1 g) mit Lithium-(2-thienyl)-acetylid in 71 %iger Ausbeute analog Beispiel 1 h). Dabei erhielt man (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-(2-thienyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester als farbloses Öl.
DC (Äther): Rf-Wert 0,53
IR (in Chloroform): 3600, 2998, 2955, 2946, 2240, 1715, 970 /cm.

B e i s p i e l 12

Gemäß Beispiel 1 h) erhält man aus den folgenden lithium-organischen Verbindungen

Lithium-(3-fluorphenyl)-acetylid

Lithium-(3-chlorphenyl)-acetylid

Lithium-(2-Pyridyl)-acetylid

Lithium-äthoxy-acetylid

Lithium-phenoxy-acetylid

Lithium-cyclohexyl-acetylid

Lithium-tert.-Butylacetylid

durch Umsetzung mit (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-prostadiensäuremethylester (Beispiel 1 g) sowie nachfolgender Umesterung gemäß Beispiel 1 die folgenden Verbindungen:

609844/1012

-55-

- 55 -
S7

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-methylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-methylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-methylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(3-chlorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-methylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-(2-pyridyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

- 56 -
58

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-äthoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-phenoxy-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
17-cyclohexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-dimethyl-
15-methyl-20-nor-prostadien-16-in-säuremethylester

B e i s p i e l 13

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-
16-in-säuremethylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-prostadien-
16-in-säuremethylester

609844 / 1012

-57-

- 57 -
59

2517771

Zu einer Lösung von 2,10 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Diacetoxy-15-hydroxy-prostadien-16-in-säuremethylester in 80 ml absolutem Methanol gab man 1,30 g wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 16 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Man verdünnte mit 300 ml Äther, schüttelte dreimal mit je 50 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) trennte man mit Äther die beiden 15S und 15R-Epimeren. Man erhielt 690 mg der 15S-(15β-OH)-konfigurierten Titelverbindung und als polarere Komponente 675 mg der 15 R-(15α-OH)-konfigurierten Titelverbindung als farblose Öle.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,15

(15R) Rf-Wert 0,10

IR (15S): 3600, 3450 (breit), 2995, 2960, 2940, 2880, 2240,
1728, 1600, 1440, 975 /cm

(15R): 3600, 3450 (breit), 2995, 2960, 2940, 2880, 2240,
1728, 1600, 1440, 975 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie folgt hergestellt:

13 a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Diacetoxy-15-hydroxy-
prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 3,7 g des nach Beispiel 2 f) erhaltenen Aldehyds in 250 ml Tetrahydrofuran absolut und

- 58 -

2517771

60

180 ml Äther (absolut) tropfte man bei -70°C unter Argon 73 ml einer Lithiumpentinlösung (Herstellung: Zu einer Lösung aus 2,72 g 1-Pentin in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C 20 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 10 Minuten bei -70°C). Man rührte 45 Minuten bei -70°C, versetzte mit 200 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit je 200 ml Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit je 200 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Äther/Hexan (7+3) 2,90 g der Titelverbindung als farbloses Öl (Epimerengemisch).

DC (Äther): Rf-Wert 0,51

IR (in Chloroform): 3590, 2998, 2955, 2240, 1730, 1260, 978 /cm.

B e i s p i e l 14

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säuremethylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-äthyl-prostadien-16-in-säuremethylester

- 59 -
61

2517771

Zu einer Lösung von 1,80 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Diacetoxy-20-äthyl-15-hydroxy-prostadien-16-in-säuremethylester in 70 ml absolutem Methanol gab man 1,10 g wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Man verdünnte auf 250 ml Äther, schüttelte dreimal mit je 50 ml gesättigter Kochsalzlösung, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum zur Trockne. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) mit Äther/Essigester (95+5) erhielt man 610 mg der 15S-(15β-OH)-konfigurierten Titelverbindung und 615 mg der 15R-(15α-OH)-konfigurierten Titelverbindung als farblose Öle.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,18

(15R) Rf-Wert 0,14

IR (15S): 3600, 3440 (breit), 2998, 2960, 2940, 2238, 1730,
1600, 975 /cm

(15R): 3600, 3440 (breit), 2998, 2960, 2940, 2238, 1730,
1600, 975 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie folgt hergestellt:

14 a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Diacetoxy-20-äthyl-
15-hydroxy-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 3,70 g des nach Beispiel 2 f) erhaltenen Aldehyds in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran und

2517771

- 60 -
62

200 ml absolutem Äther tropfte man bei -70°C unter Argon 84 ml einer Lithiumheptinlösung (Herstellung: Zu einer Lösung von 3,84 g 1-Heptin in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C 20 ml einer 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 10 Minuten bei -70°C). Man rührte 60 Minuten bei -70°C , versetzte mit 200 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit je 200 ml Äther, schüttelte die organische Phase je zweimal mit 100 ml Wasser, trocknete über Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Äther/Hexan (6+4) 2,70 g der Titelverbindung als farbloses Öl (Epimerengemisch).

DC (Äther): Rf-Wert 0,55

IR (Chloroform): 3600, 2998, 2955, 2238, 1730, 1260, 978 /cm.

B e i s p i e l 15

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester und
(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-fluor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

- 61 -
63

2517771

Zu einer Lösung von 800 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Diacetoxy-15-hydroxy-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester in 20 ml absolutem Methanol gab man 275 mg wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 15 Stunden bei Raumtemperatur. Man verdünnte mit Äther, schüttelte mit Sole, trocknete und dampfte im Vakuum ein. Nach Säulen-chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man 240 mg der 15S-(15β)-konfigurierten Titelverbindung und als polarere Komponente 210 mg der 15R-(15α)-konfigurierten Titelverbindung als farblose Öle.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,15

(15R) Rf-Wert 0,11

IR (in Chloroform) (15S): 3600, 3450 (breit), 2998, 2940, 2240, 1725, 1670, 978 /cm.

Die 15R-Titelverbindung zeigte ein nahezu identisches IR-Spektrum.

Das Ausgangsmaterial für die obigen Titelverbindungen wurde wie folgt hergestellt:

15 a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Diacetoxy-15-hydroxy-17-(4-fluorphenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 1,90 g der nach Beispiel 2 f) erhaltenen Verbindung in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran und 100 ml absolutem Äther tropfte man bei -70°C unter Argon 62 ml einer Lithium-(4-fluorphenyl)-acetylid-

- 52 -
64

2517771

lösung (Herstellung: Zu einer Lösung von 2,4 g 4-Fluorphenylacetylen in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfte man bei 0°C 10 ml einer 2 m Butyllithiumlösung in Hexan). Man rührte 60 Minuten bei -70°C, versetzte mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit je 150 ml Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit je 60 ml Wasser, trocknete über Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Hexan/Äther (6+4) 1,29 g der Titelverbindung als farbloses Öl (Epimerengemisch).

DC (Äther): Rf-Wert 0,51

IR (in Chloroform): 3600, 3300, 2998, 2955, 2240, 1730, 978 /cm.

B e i s p i e l 16

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-methylester und

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säure-methylester

- 69 -
65

2517771

Zu einer Lösung von 400 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Diacetoxy-15-hydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester in 15 ml absolutem Methanol gab man 260 mg wasserfreies Kaliumcarbonat und rührte 16 Stunden bei Raumtemperatur. Man verdünnte anschließend mit Äther, schüttelte mit Sole, trocknete und dampfte im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man 103 mg der 15S-(15B)-konfigurierten Titelverbindung und als polarere Komponente 95 mg der 15R-(15α)-konfigurierten Titelverbindung als farblose Öle.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,16

(15R) Rf-Wert 0,13

IR (in Chloroform) (15S): 3600, 3450 (breit), 2998, 2940, 2240, 1725, 978 /cm.

Die 15R-konfigurierte Titelverbindung zeigte ein nahezu identisches IR-Spektrum.

Das Ausgangsmaterial für die obigen Titelverbindungen wurde wie folgt hergestellt:

16 a) (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Diacetoxy-15-hydroxy-17-(3-trifluormethyl-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 1,85 g des nach Beispiel 2 f) erhaltenen Aldehyds in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran und

- 64 -
66

2517771

100 ml Äther tropfte man bei -70°C unter Argon 60 ml einer Lithium-(3-trifluormethylphenyl)-acetylidlösung (Herstellung: Zu einer Lösung von 3,4 g (3-Trifluormethyl)-phenyl-acetylen (Beispiel 8b) in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran tropfte man bei 0°C 10 ml einer 2 m Butyllithiumlösung in Hexan). Man rührte 30 Minuten bei -70°C, versetzte mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit je 150 ml Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit je 60 ml Wasser, trocknete mit Magnesium-sulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Hexan/Äther (7:3) 1,25 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,52

IR (in Chloroform): 3600, 3300, 2998, 2950, 2240, 1730, 995 /cm.

B e i s p i e l 17

Gemäß Beispiel 2 g) erhält man aus den folgenden lithiumorganischen Verbindungen

Lithiumhexin

Lithium-(4-Chlorphenyl)-acetylid

Lithium-(2-furyl)-acetylid

- 65 -
67

2517771

Lithium-(2-thienyl)-acetylid
Lithium-(3-fluorophenyl)-acetylid
Lithium-(3-chlorophenyl)-acetylid
Lithium-(2-pyridyl)-acetylid
Lithium-äthoxy-acetylid
Lithium-phenoxyacetylid
Lithium-cyclohexyl-acetylid
Lithium-tert.-Butylacetylid

durch Umsetzung mit (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(acetoxy)-15-oxo-16,17,18,19,20-pentanor-prostadiensäure-methylester (aus Beispiel 2 f) sowie nachfolgender Umesterung gemäß Beispiel 2 die folgenden Verbindungen:

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-20-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-20-methyl-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(4-chlor-phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

- 66 -
68

2517771

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-furyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-thienyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-fluor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(3-chlor-
phenyl)-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(2-pyridyl)-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

2517771

- 67 -
65

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-äthoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenoxy-
18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-cyclo-
hexyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-
dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säuremethylester

(5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-18,18-
dimethyl-20-nor-prostadien-16-in-säuremethylester

B e i s p i e l 18

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-
phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester und
(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-
phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester

2517771

- 66 -

70

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 1 aus 1,0 g (5Z)-
(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-
methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethyle-
ster in 40 ml absolutem Methanol mit 0,95 g wasserfreiem
Kaliumcarbonat. Man erhielt 175 mg der 15R-konfigurierten
Titelverbindung und als unpolarere Komponente 210 mg der
15S-konfigurierten Titelverbindung als farblose Öle.

15R-konfigurierte Titelverbindung:

DC (Äther): Rf-Wert 0,13

IR (Chloroform): 3595, 3450 (breit), 3000, 2935, 2230, 1725,
1598, 1488, 1435, 915 /cm

15S-konfigurierte Titelverbindung:

DC (Äther): Rf-Wert 0,16

IR (Chloroform): 3595, 3450 (breit), 3000, 2935, 2230, 1725,
1598, 1488, 1435, 915 /cm.

Das Ausgangsmaterial für die obigen Titelverbindungen wurde
wie folgt hergestellt:

18 a) (1S,5R,6R,7R)-6-/3-oxo-1-butyl/-7-benzoyloxy-2-oxa-
bicyclo[3.3.0]octan-3-on

Eine Lösung von 5 g des nach Beispiel 1 b) hergestellten
α,β-ungesättigten Ketons in 200 ml Essigester schüttelte
man unter Zusatz von 200 mg Palladium - 10 %ig auf Kohle -
zwei Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raum-
temperatur. Nach Filtrieren und Eindampfen der Lösung

609844/1012

-69-

- 69 -
74

2517771

erhielt man 5 g der Titelverbindung als dünnenschichtchromatographisch völlig einheitliches farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,41

IR: 2950, 1770, 1720 (breit), 1600 /cm

18 b) (1S,5R,6R,7R)-6-[-3,3-(2,2-dimethyl-trimethylenedioxy)-1-butyl]-7-benzyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on

1,50 g des nach Beispiel 18a) hergestellten Ketons, 0,9 g 2,2-Dimethyl-propan-1,3-diol, 15 mg p-Toluolsulfonsäure in 60 ml Benzol wurden analog Beispiel 1 c) umgesetzt.

IR: 2950, 1765, 1715, 1600 /cm

18 c) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4-[-3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-1-butyl]-2,5-dihydroxy-perhydrocyclopenta[b]furan

4,50 g der nach Beispiel 18 b) hergestellten Verbindung in 250 ml Toluol wurden mit 45 ml einer 20 %igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol umgesetzt analog Beispiel 1 d). Man erhielt 3,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

IR: 3600, 3450 (breit), 2955 /cm.

18 d) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Dihydroxy-15,15-[(2,2-dimethyl)-trimethylenedioxy]-17,18,19,20-tetranor-prostensäure-methylester

Zu einer Lösung von 13,4 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in 50 ml Dimethylsulfoxid tropfte man 53 ml einer Lösung von Methansulfinylmethylnatrium in

- 20 -
2517771
72

DMSO (Herstellung: Man löste 2,65 g 50 %ige Natriumhydridsuspension in 53 ml DMSO während einer Stunde bei 70 - 75°C) und rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur. Diese rote Ylenlösung tropfte man zu einer Lösung von 1,50 g des nach Beispiel 18 c) erhaltenen Lactols in 25 ml DMSO und rührte 2 Stunden bei 50°C. Anschließend destillierte man weitgehend das DMSO im Vakuum ab, versetzte mit 100 ml Eiswasser und extrahierte dreimal mit Äther. Dieser Ätherextrakt wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 10 %iger Zitronensäurelösung auf pH 5 angesäuert und viermal mit einer Mischung aus Hexan/Äther (1+2) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Dabei erhielt man 3,2 g eines Rohproduktes, welches ohne weitere Reinigung in 50 ml Methylenchlorid mit 20 ml einer ätherischen Diazomethanlösung (siehe Organikum, S. 528) verestert wurde. Nach Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel erhielt man mit Äther 1,71 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Dioxan 9+1): Rf-Wert 0,50

IR (in Chloroform): 3600, 2950, 1730 /cm

-71-

609844 / 1012

2517771

- 71 -
73

18 e) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Dihydroxy-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-prostensäuremethylester

6,7 g der nach Beispiel 18 d) hergestellten Verbindung wurden analog Beispiel 1 f) umgesetzt. Man erhielt 4,6 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Dioxan 9+1): Rf-Wert 0,30

IR (in Chloroform): 3600, 3450, 2955, 1725, 1692, 1670, 1623 /cm.

18 f) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-prostensäuremethylester

Eine Lösung aus 4,60 g des nach Beispiel 18 e) hergestellten Ketons und 20 ml Pyridin wurde analog Beispiel 1 g) umgesetzt. Man erhielt 4,06 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,18

IR (in Chloroform): 3030, 3000, 2955, 1715, 1672, 1625, 1600, 1583, 1589, 1450, 1265, 1024 /cm.

18 g) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung aus 1,43 g der nach Beispiel 18 f) hergestellten Verbindung und 100 ml Tetrahydrofuran (abs.) und 70 ml Äther (abs.) tropfte man bei -70°C unter Argon

251771

- 22 -
74

30 ml einer Lithiumphenylacetylidlösung (Herstellung:
 Zu einer Lösung aus 1,12 g Phenylacetylen in 24,5 ml
 Tetrahydrofuran tropfte man bei 0°C 5 ml einer ca. 2 m
 Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 5 Minuten bei
 0°C). Man rührte 30 Minuten bei -70°C, versetzte mit
 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf
 Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit
 Äther, schüttelte die organische Phase mit Wasser,
 trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum
 ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert
 mit 3 % Wasser) erhielt man mit Hexan/Äther (6+4)
 1,1 g der Titelverbindung als schwach gelbliches Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,52

IR (in Chloroform): 3600, 3030, 3000, 2954, 2946,
 2238 (schwach), 1715, 1602, 1585, 1452, 1272, 1050 /cm

NMR (in DMSO-d₆) δ: 7,2 - 8,1 (15H,m); 5,2 - 5,45 (2H,m);
 3,56 (3H,s); 1,52 (3H,s)

Beispiel 19

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester und

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 1 aus einer Lösung von 2,2 g (13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-

2517771

- 75 -
75

15-hydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester in 30 ml absolutem Methanol und 2,1 g wasserfreiem Kaliumcarbonat. Man erhielt 360 mg der 15R-konfigurierten Titelverbindung und als unpolarere Komponente 392 mg der 15S-konfigurierten Titelverbindung als farblose Öle.

15R-konfigurierte Titelverbindung:

DC (Äther): Rf-Wert 0,12

IR (Chloroform): 3595, 3450 (breit), 3000, 2935, 2230, 1725, 1600, 1488, 1436, 975 /cm.

15S-konfigurierte Titelverbindung:

DC (Äther): Rf-Wert 0,15

IR (Chloroform): 3600, 3450 (breit), 3000, 2935, 2230, 1725, 1599, 1488, 1436, 975 /cm.

19 a) (13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-prostensäuremethylester
Eine Mischung von 520 mg (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-prostadiensäuremethylester (hergestellt nach Beispiel 1 g), 50 mg 10 % Palladium auf Kohle und 60 ml Essigester wurden bei -20°C unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Der Verlauf der Hydrierung wurde dabei dünn-schichtchromatographisch verfolgt. Nach Aufnahme von 23,1 ml Wasserstoff (nach 2 Stunden) filtrierte man

- 74 -
76
2517771

durch eine Glasfilternutsche und dampfte im Vakuum zur Trockne. Dabei erhielt man 510 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,20

IR (in Chloroform): 3030, 3000, 2950, 1715, 1672, 1625, 1600, 978 /cm

19 b) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinorprosteno-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung aus 2,8 g der nach Beispiel 19 a) hergestellten Verbindung und 200 ml Tetrahydrofuran (abs.) und 140 ml Äther (abs.) tropfte man bei -70°C unter Argon 60 ml einer Lithiumphenylacetylidlösung (Herstellung: 11 ml ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan tropfte man bei 5°C zu einer Lösung von 2,24 g Phenylacetylen in 49 ml Tetrahydrofuran und rührte 5 Minuten bei 5°C). Man rührte die Mischung 30 Minuten bei -70°C , versetzte mit 90 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit Äther, schüttelte die organische Phase mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein.

Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Hexan/Äther (6+4) 2,25 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

-75-

609844 / 1012

- 25 -
77

2517771

DC (Äther): Rf-Wert 0,53

IR (in Chloroform): 3600, 3030, 2998, 2955, 2945,
2240 (schwach), 1715, 1602, 1585, 1450, 1270, 1050,
975 /cm.

B e i s p i e l 20

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostan-16-in-säuremethylester und
(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-17-phenyl-
18,19,20-trinor-prostan-16-in-säuremethylester

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 1 aus einer Lösung von 1,5 g (8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostansäure-methylester in 60 ml absolutem Methanol und 1,26 g wasserfreiem Kaliumcarbonat. Man erhielt 212 mg der 15S-konfigurierten Titelverbindung und als polarere Komponente 192 mg der 15R-konfigurierten Titelverbindung als farblose Öle.

15S-konfigurierte Titelverbindung:

DC (Äther): Rf-Wert 0,16

IR (Chloroform): 3600, 3450 (breit), 2998, 2935, 2238, 1725 /cm.

15R-konfigurierte Titelverbindung:

DC (Äther): Rf-Wert 0,15

IR (Chloroform): 3600, 3450 (breit), 2998, 1935, 2238, 1725/cm.

- 26 -
78

2517771

Das Ausgangsmaterial für die obigen Titelverbindungen wurde wie folgt hergestellt:

20 a) (8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-oxo-

17,18,19,20-tetranor-prostansäuremethylester

Eine Mischung von 1,4 g (5Z,13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-oxo-17,18,19,20-tetranor-prosta-diensäuremethylester (Beispiel 1 g), 100 mg 10 % Palladium auf Kohle und 120 ml Essigester rührte man 2 Stunden bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre. Anschließend filtrierte man durch eine Glasfilternutsche und dampfte im Vakuum ein. Dabei erhielt man 1,38 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,22

IR (in Chloroform): 3030, 2998, 2945, 1715 (breit),
1600, 1265 /cm.

Das NMR-Spektrum in CDCl_3 zeigte keine olefinischen Protonen.

20 b) (8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostansäuremethylester

Zu einer Lösung aus 1,44 g der nach Beispiel 20 a) hergestellten Verbindung und 100 ml Tetrahydrofuran und 70 ml Äther tropfte man bei -70°C unter Argon 30 ml einer Lithiumphenylacetylidlösung (Herstellung: Zu

- 21 -

2517771

79

einer Lösung aus 1,12 g Phenylacetylen in 24,5 ml Tetrahydrofuran tropfte man bei 0°C 5,5 ml einer ca. 2m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 5 Minuten bei 0°C). Man rührte 30 Minuten bei -70°C, versetzte mit 80 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit Äther, schüttelte die organische Phase mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Hexan/Äther (7+3) 1,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,55

IR (in Chloroform): 3600, 3030, 2998, 2955, 2945, 2240 (schwach), 1715 /cm.

B e i s p i e l 21

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-(phenyl)-

18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester und

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-(phenyl)-

18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester

Aus 2,0 g (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-hydroxy-17-(phenyl)-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester (15-Epimerengemisch) erhielt man mit Kaliumcarbonat in Methanol analog Beispiel 1 1,65 g Rohprodukt (Gemisch der

- 76 -
80

2517771

Titelverbindungen), das man durch Schichtchromatographie an Kieselgelplatten mit Äther in die beiden epimeren Alkohole auftrennte. Man erhielt 234 mg der 15S(15β)-konfigurierten Titelverbindung und als polarere Komponente 211 mg der 15R(15α)-konfigurierten Titelverbindung, beide als Öle.

DC (Äther/Dioxan 9+1): (15S) Rf-Wert 0,29

(15R) Rf-Wert 0,27

IR (15S): 3598, 3400 (breit), 2998, 2935, 2240, 1725 /cm

IR (15R): 3600, 3400 (breit), 2998, 2935, 2240, 1725 /cm

Das Ausgangsmaterial für die obigen Titelverbindungen wurde wie folgt hergestellt:

21 a) (1S,5R,6R,7R)-6-(Propan-3-al-1-yl)-7-benzoyloxy-2-oxabicyclo[3.3.0]octan-3-on

Eine Lösung von 4,5 g des nach Beispiel 3 a) hergestellten α,β-ungesättigten Aldehyds in 200 ml Essigester wurde mit 180 mg Palladium 10 %ig auf Kohle analog Beispiel 18 a) umgesetzt. Durch Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel erhielt man mit Äther/Hexan (8+2) 3,6 g der Titelverbindung als gelbliches Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,40

IR (in Chloroform): 2950, 2740, 1765, 1725 /cm

- 25 -
84

2517771

21 b) (1S,5R,6R,7R)-6-/3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-1-propyl/-7-benzoxyloxy-2-oxa-bicyclo[3.3.0]octan-3-on
3,0 g des nach Beispiel 21 a) hergestellten Aldehyds,
1,8 g 2,2-Dimethyl-propan-1,3-diol, 30 mg p-Toluolsulfonsäure in 120 ml Benzol erhitzte man 1,5 Stunden unter Rückfluß mit einem Wasserabscheider und arbeitete analog Beispiel 1 c) auf. Nach Filtration über Kieselgel mit Äther/Hexan (8+2) erhielt man 2,7 g der Titelverbindung als wachsartige Masse.

DC (Äther): 0,40

IR (in Chloroform): 2950, 1770, 1720, 1600 /cm

21 c) (2RS,3aR,4R,5R,6aS)-4-/3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-1-propyl/-2,5-dihydroxy-perhydrocyclopenta[b]furan
2,5 g der nach Beispiel 21 b) hergestellten Verbindung in 100 ml Toluol wurden mit 25 ml einer 20 %igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol umgesetzt analog Beispiel 1 d). Man erhielt 1,8 g der Titelverbindung als farbloses Öl.
IR (in Chloroform): 3600, 3450 (breit), 2955 /cm.

21 d) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Dihydroxy-15,15-/(2,2-dimethyl)-trimethylenedioxy/-16,17,18,19,20-penta-prostensäure-methylester

- 80 -
81

2517771

Zu einer Lösung von 6,7 g 4-Carboxybutyltriphenylphosphoniumbromid in 25 ml Dimethylsulfoxid tropfte man 26,5 ml einer Lösung von Methansulfinylmethyl-natrium in DMSO (Herstellung: Man löste 1,4 g 50 %ige Natriumhydridsuspension in 26,5 ml DMSO während einer Stunde bei 70 - 75°C) und rührte 30 Minuten bei Raumtemperatur. Diese rote Ylenlösung tropfte man zu einer Lösung von 0,75 g des nach Beispiel 21 c) erhaltenen Lactols in 12,5 ml DMSO und rührte 2 Stunden bei 50°C. Anschließend destillierte man weitgehend das DMSO im Vakuum ab, versetzte mit 50 ml Eiswasser und extrahierte dreimal mit Äther. Dieser Ätherextrakt wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde mit 10 %iger Zitronensäurelösung auf pH 5 angesäuert und viermal mit einer Mischung aus Hexan/Äther (1+2) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Sole geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Dabei erhielt man 1,6 g eines Rohproduktes, welches ohne weitere Reinigung in 50 ml Methylenchlorid mit 10 ml einer ätherischen Diazomethanlösung (siehe Organikum, S. 528) verestert wurde. Nach Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel erhielt man mit Äther 0,65 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Dioxan 9+1): Rf-Wert 0,48

IR (in Chloroform): 3600, 2950, 1730, 970 /cm

2517771

- 81 -
83

21 e) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Dihydroxy-15-oxo-16,17,18,
19,20-pentanor-prosten-säuremethylester

3,0 g der nach Beispiel 21 d) hergestellten Verbindung rührte man 4 Stunden bei 50°C in 50 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) analog Beispiel 1 f). Man erhielt mit Äther/Essigester (8+2) 2,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Dioxan 9+1): Rf-Wert 0,28

IR (in Chloroform): 3600, 3450, 2955, 2740, 1720 (breit)

21 f) (5Z)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-oxo-16,
17,18,19,20-pentanor-prosten-säuremethylester

Eine Lösung aus 2,2 g des nach Beispiel 21 e) hergestellten Aldehyds und 10 ml Pyridin wurde mit 4 ml Benzoylchlorid analog Beispiel 1 g) umgesetzt. Man erhielt mit Äther/Hexan (8+2) 2,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther/Hexan 7+3): Rf-Wert 0,15

IR (in Chloroform): 3030, 3000, 2955, 2740, 1715 (breit),
1600, 1583, 1589, 1450, 1265, 1020 /cm

21 g) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(benzoyloxy)-15-
hydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostadien-16-in-
säuremethylester

Zu einer Lösung von 2,70 g der nach Beispiel 21 f) hergestellten Verbindung in 205 ml Tetrahydrofuran (abs.)

- 82 -
84

2517771

und 145 ml Äther (abs.) tropfte man bei -70°C unter Argon 60 ml einer Lithiumphenylacetylidlösung (Herstellung: Zu einer Lösung aus 2,24 g Phenylacetylen in 49 ml Tetrahydrofuran tropfte man bei 0°C 11 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 5 Minuten bei 0°C). Man rührte 30 Minuten bei -70°C, versetzte mit 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit Äther, schüttelte die organische Phase mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Äther/Hexan (7+3) 2,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl (Epimerengemisch).

DC (Äther): Rf-Wert 0,50

IR (in Chloroform): 3600, 3030, 3000, 2950, 2945, 2240 (schwach), 1715, 1602, 1270 /cm

B e i s p i e l 22

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester und
(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester

- 85 -
85

2517771

Aus 400 mg (13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(acetoxy)-15-hydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-säuremethylester in 20 ml absolutem Methanol erhielt man mit 280 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat analog Beispiel 1 118 mg der 15R-konfigurierten (15 α -hydroxy)-Titelverbindung und als unpolarere Komponente 111 mg der 15S-konfigurierten (15 β -hydroxy)-Titelverbindung als farblose Öle.

DC (Äther) 15 R: Rf-Wert 0,11

15 S: Rf-Wert 0,14

IR (in Chloroform) 15R-Titelverbindung:

3600, 3450, 3000, 2937, 2235, 1725, 1600 /cm

Die 15S-Titelverbindung zeigte ein nahezu identisches IR-Spektrum.

Das Ausgangsmaterial für die obigen Titelverbindungen wurde wie folgt hergestellt:

22 a) (8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(acetoxy)-13,13-diäthoxy-14,15,16,17,18,19,20-heptanor-prostansäuremethylester
Eine Lösung von 4,0 g der nach Beispiel 2 d) hergestellten Verbindung in 180 ml Essigester schüttelte man unter Zusatz von 160 mg Palladium 10 %ig auf Kohle zwei Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur. Anschließend filtrierte man und dampfte im Vakuum ein. Dabei erhielt man 3,98 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

- 84 -
86

2517771

DC (Äther): Rf-Wert 0,88

Das NMR-Spektrum zeigte keine olefinischen Protonen.

22 b) (8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(acetoxy)-12-formyl-13,14,15,
16,17,18,19,20-octanor-prostan-säuremethylester

2,0 g der nach Beispiel 22 a) hergestellten Verbindung rührte man 16 Stunden bei Raumtemperatur in 40 ml einer Mischung aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran (65/35/10) und dampfte im Vakuum zur Trockne. Dabei erhielt man 1,7 g der dünnenschichtchromatographisch einheitlichen Titelverbindung als hellgelbes Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,72

IR: 2958, 2730, 1730 (breit), 1245 /cm

22 c) (13E)-(8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(acetoxy)-15-oxo-
16,17,18,19,20-pentanor-prosten-säuremethylester

Eine Mischung aus 2,0 g des nach Beispiel 22 b) erhaltenen Aldehyds, 1,72 g Formylmethylentriphenylphosphoran (J. Chem. Soc. 1961, 2130), 20 mg Benzoesäure und 45 ml Benzol rührte man 48 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon. Nach Chromatographie des Eindampfrückstandes an Kieselgel mit Äther/Hexan (8+2) erhielt man 972 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,43

IR: 2955, 2855, 2740, 1730, 1687, 1640, 1435, 1375,
1240, 970 /cm.

- 85 -
87

2517771

22 d) (13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(acetoxy)-15-
hydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prosten-16-in-
säuremethylester

Zu einer Lösung von 0,95 g der nach Beispiel 22 c) erhaltenen Verbindung in 75 ml Tetrahydrofuran abs. und 50 ml Äther abs. tropfte man bei -70°C unter Argon 30 ml einer Lithiumphenylacetylidlösung (Herstellung: Zu einer Lösung von 1,21 g Phenylacetylen in 24,5 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man bei 0°C 5,5 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan). Man rührte 60 Minuten bei -70°C, versetzte mit 60 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit je 100 ml Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit je 30 ml Wasser, trocknete über Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Hexan/Äther (6+4) 0,65 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,47

IR (in Chloroform): 3600, 3030, 2998, 2955, 2240,
1730, 978 /cm

- 86 -
88

2517771

Beispiel 23

(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-

trinor-prostan-16-in-säuremethylester und

(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-17-phenyl-18,19,20-

trinor-prostan-16-in-säuremethylester

Aus einer Lösung von 200 mg (8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(acetoxy)-15-hydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säuremethylester in 10 ml absolutem Methanol erhielt man mit 140 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat analog Beispiel 1 41 mg der 15R-konfigurierten (entspricht 15 α -hydroxy) Titelverbindung und als unpolarere Komponente 28 mg der 15S-konfigurierten (entspricht 15 β -hydroxy) Titelverbindung als farblose Öle.

DC (Äther) 15R: Rf-Wert 0,14

15S: Rf-Wert 0,15

IR (in Chloroform) 15R-Titelverbindung:

3600, 3450, 3000, 2937, 2240, 1725 / cm

Die 15S-Titelverbindung zeigte ein nahezu identisches IR-Spektrum.

Das Ausgangsmaterial für die obigen Titelverbindungen wurde wie folgt hergestellt:

23 a) (8R,9S,11R,12R)-9,11-Bis-(acetoxy)-15-oxo-16,17,18,
19,20-pentanorprostansäure-methylester

- 87 -
89

2517771

Eine Mischung von 800 mg der nach Beispiel 2 f) hergestellten Verbindung, 80 mg 10 % Palladium auf Kohle und 100 ml Essigester wurde analog Beispiel 20 a) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel erhielt man mit Äther/Hexan (8+2) 530 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,44

IR: 2955, 2855, 2740, 1730, 1435, 1375, 1240 /cm

23 b) (8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis-(acetoxy)-15-hydroxy-17-phenyl-18,19,20-trinor-prostan-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 0,84 g der nach Beispiel 23 a) erhaltenen Verbindung in 70 ml Tetrahydrofuran abs. und 40 ml Äther abs. tropfte man bei -70°C unter Argon 30 ml einer Lithiumphenylacetylidlösung (Herstellung: Zu einer Lösung von 1,12 g Phenylacetylen in 24,5 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man bei °C 5,5 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan). Man rührte 60 Minuten bei -70°C, versetzte mit 40 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung, ließ auf Raumtemperatur erwärmen, extrahierte dreimal mit je 80 ml Äther, schüttelte die organische Phase zweimal mit je 30 ml Wasser, trocknete über Natriumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser) erhielt man mit Hexan/Äther (6+4) 0,74 g der Titelverbindung als

- 86 -

2517771

90

farbloses Öl.

DC (Äther): Rf-Wert 0,47

IR: 3590, 3030, 2998, 2955, 2240, 1730 /cm

B e i s p i e l 24

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säuremethylester und

(5Z)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säuremethylester

Aus einer Lösung von 1,20 g (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-
Bis(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-prostadien-16-in-säure-
methylester in 50 ml abs. Methanol erhielt man mit 1,18 g
wasserfreiem Kaliumcarbonat analog Beispiel 1 nach Säulen-
chromatographie mit Äther/Essigester (9+1) 171 mg der
15S-(15β)-konfigurierten Titelverbindung als farbloses
Öl und als polarere Komponente 153 mg der 15R-(15α)-
konfigurierten Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,20

(15R) Rf-Wert 0,18

IR (15S-Verbindung): 3600, 3450, 2995, 2960, 2240, 1730 /cm

Das IR der 15R-Verbindung war identisch.

Das Ausgangsmaterial für die obigen Verbindungen wurde wie
folgt hergestellt:

-89-

609844/1012

- 89 -

2517771

94

24 a) (5Z)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-Bis(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 0,84 g des nach Beispiel 18 f) hergestellten Ketons in 25 ml abs. Äther und 20 ml Tetrahydrofuran abs. tropfte man bei -70°C unter Argon 13 ml einer Lithiumpentinlösung (Herstellung: Zu einer Lösung aus 394 mg Pentin-1 in 10,5 ml abs. Tetrahydrofuran tropfte man bei -70°C 2,5 ml einer ca. 2 m Butyllithiumlösung in Hexan und rührte 10 Minuten bei -70°C). Man rührte 30 Minuten bei -70°C, versetzte mit 30 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und extrahierte dreimal mit je 100 ml Äther. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung geschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne gedampft. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (deaktiviert mit 3 % Wasser) mit Äther/Hexan (7+3) erhielt man 0,7 g der Titelverbindung (Epimerengemisch) als farbloses Öl.

DC (Äther) 0,57

IR: 3600, 3030, 2995, 2955, 2240, 1717, 1600, 1265 /cm.

-90-

609844 / 1012

2517771

- 90 -
92B e i s p i e l 25

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15S)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säuremethylester und

(13E)-(8R,9S,11R,12R,15R)-9,11,15-Trihydroxy-15-methyl-
prosten-16-in-säuremethylester

Zu einer Lösung von 1,38 g (13E)-(8R,9S,11R,12R,15RS)-9,11-
Bis(benzoyloxy)-15-hydroxy-15-methyl-prosten-16-in-säure-
methylester in 50 ml abs. Methanol gab man 1,25 g wasser-
freies Kaliumcarbonat und rührte 15 Stunden bei Raumtempe-
ratur unter Argon. Nach Verdünnen mit 300 ml Äther schüttelte
man dreimal mit je 50 ml Wasser, trocknete über Magnesium-
sulfat und dampfte im Vakuum ein. Nach Chromatographie des
Rückstandes an Kieselgel (desaktiviert mit 3 % Wasser)
erhielt man mit Äther/Essigester (9+1) 250 mg der 15S-(15β)-
konfigurierten Titelverbindung als farbloses Öl und als
polarere Komponente 275 mg der 15R-(15α)-konfigurierten
Titelverbindung als farbloses Öl.

DC (Äther): (15S) Rf-Wert 0,20

(15R) Rf-Wert 0,14

IR (15S und 15R-Verbindung waren nahezu identisch):

3600, 3450, 2995, 2960, 2940, 2240, 1728, 1600, 975 /cm

-91-

609844/1012

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.